



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 209/30 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0057969

(43) 공개일자 2007년06월07일

(21) 출원번호 10-2007-7009055

(22) 출원일자 2007년04월20일

심사청구일자 없음

변역문 제출일자 2007년04월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/033752

국제출원일자 2005년09월21일

(87) 국제공개번호 WO 2006/034317

국제공개일자 2006년03월30일

(30) 우선권주장 60/611,761 2004년09월21일 미국(US)
60/695,454 2005년06월30일 미국(US)

(71) 출원인 글락소 그룹 리미티드
영국 유비6 0엔엔 미들섹스 그린포우드 버클리 애비뉴 글락소 웰컴 하우스

(72) 발명자 케른스, 제프리, 케이.
미국 19406 펜실바니아주 킹 오브 프러시아 709 스웨델란드 로드
린덴무스, 마이클
미국 19406 펜실바니아주 킹 오브 프러시아 709 스웨델란드 로드
린, 시첸
미국 19406 펜실바니아주 킹 오브 프러시아 709 스웨델란드 로드
니, 홍
미국 19406 펜실바니아주 킹 오브 프러시아 709 스웨델란드 로드
토마스, 소냐, 엠.
미국 19406 펜실바니아주 킹 오브 프러시아 709 스웨델란드 로드

(74) 대리인 김영
장수길

전체 청구항 수 : 총 25 항

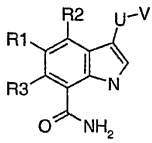
(54) 화학적 화합물

(57) 요약

본 발명은 신규한 인돌 카르복사미드 유도체에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 IKK2 저해제이고, 류마티스성 관절염, 천식, 및 COPD (만성 폐쇄성 폐질환)과 같은 부적절한 IKK2(IKK β 로도 공지됨) 활성화에 의해 매개되는 장애의 치료에 유용할 수 있다. 따

라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이기도 하다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 사용하여 IKK2 활성 억제 방법 및 이와 관련된 장애의 치료 방법에 관한 것이기도 하다.

<화학식 I>



상기 식 중,

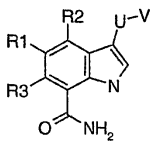
R1, R2, R3, U 및 V는 본원에 정의된 바와 같다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I에 따른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체.

<화학식 I>



식 중,

R1은 H, 할로젠, 또는 -YZ기이며;

R2는 H, 플루오로, 또는 클로로이며;

R3는 H, 플루오로, 또는 클로로이며;

Y는 결합, C₁-C₆ 알킬렌, C₂-C₆ 알케닐렌, 또는 C₂-C₆ 알키닐렌이며;

Z는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴은 할로; -CN; -N(Rb)SO₂Re; -N(Rb)C(O)Ra; -C(O)NRaRb; -C(O)NRfRg; -C(O)H; -SO₂Ri; -NRaRb; -SO₂NRaRb; -SO₂NRfRg; -ORc; -N(Rb)C(O)NRaRb; -N(Rb)C(O)NRfRg; -N(Rb)C(O)ORD; C₁-C₆ 알킬; -NRaRb, C₃-C₆ 시클로알킬, 페닐, -ORc, 헤테로시클로알킬, 및 OH, -C(O)NH₂, 또는 1 또는 2개의 C₁-C₆ 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬; C₁-C₆ 할로알킬; -NRaRb, C₃-C₆ 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클로알킬, 및 1 또는 2개의 C₁-C₆ 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 할로알킬; 헤테로시클로알킬; 및 1 또는 2개의 C₁-C₆ 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

U는 결합, C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₂-C₆ 알케닐렌이며;

V는 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 5원 내지 7원 헤테로시클로알킬, C₅-C₇ 시클로알킬, 또는 C₅-C₇ 시클로알케닐이며, 여기서 이들 각각은 -N(Rb)S(O)_mR₄, -S(O)_mN(Rb)R₄, 또는 -S(O)_mR₄로 치환되며;

m은 1 또는 2이며;

R₄는 -X-R₅기이며;

X는 결합, C₁-C₆ 알킬렌, C₂-C₆ 알케닐렌, C₂-C₆ 알키닐렌, 아릴, C₁-C₆ 알킬렌-아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆ 알킬렌-헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, C₁-C₆ 알킬렌-헤테로시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 알킬렌-C₄-C₇ 시클로알킬, C₅-C₇ 시클로알케닐, 또는 C₁-C₆ 알킬렌-C₅-C₇ 시클로알케닐이며;

R₅는 -NRaRb, -ORj, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로아릴은 할로; 헤테로아릴; 옥소; -CN; -C(O)Ra; -N(Rb)SO₂Re; -N(Rb)C(O)Ra; -NRaRb; -C(O)NRaRb; -C(O)NRfRg; -SO₂NRaRb; -SO₂NRfRg; -ORc; -C(O)ORc; -N(Rb)C(O)NRaRb; -N(Rb)C(O)NRfRg; -N(Rb)C(O)ORD; C₁-C₆ 알킬; -NRaRb, -ORc, -C(O)NRaRb, -C(O)Rc, C₃-C₆ 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬; C₁-C₆ 할로알킬; -NRaRb, -ORc, -C(O)NRaRb, C₃-C₆ 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 할로알킬; 헤테로시클로알킬; C₁-C₆ 알킬, 할로, -ORc, 할로알킬, CN, 및 -SO₂Ri로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로시클로알킬; 페닐; 및 할로, -ORc, 할로알킬, -CN, 및 -SO₂Ri로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Ra는 H; -ORh; C₂-C₆ 알케닐; C₂-C₆ 알키닐; C₁-C₆ 알킬; 할로, -CN, -C(O)NH₂, -NRkRk, -SO₂Ri, -N(Rb)SO₂Re, -C(O)ORb, -N(Rb)C(O)Rb, -ORc, -SRc, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 헤테로시클로알킬, 페닐, 페놀릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 페닐; 할로, 옥소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, NH₂, 헤테로아릴, -ORc, 및 -NRfRg로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐; 헤테로아릴; 할로, 옥소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, NH₂, 헤테로아릴, -ORc, 및 -NRfRg로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로아릴; C₃-C₇ 시클로알킬; 할로, 옥소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, NH₂, 헤테로아릴, -ORc, 및 -NRfRg로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 및 할로, 옥소, C₁-C₆ 알킬, -CH₂C(O)Rb, C₁-C₆ 할로알킬, -C(O)ORb, NH₂, 헤테로아릴, -ORc, 및 NRfRg로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rb는 H, C₁-C₆ 알킬, 1개의 -ORc로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 및 C₃-C₇ 시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rc는 H; C₁-C₆ 알킬; OH, C₃-C₆ 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬; C₁-C₆ 할로알킬; OH, C₃-C₆ 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 할로알킬; C₃-C₇ 시클로알킬; 1 내지 3개의 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 1 내지 3개의 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬; 아릴; 할로, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, 및 OH로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 아릴; 헤테로아릴; 및 할로, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, 및 OH로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rd는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이며, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 C_3-C_5 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며; 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 할로, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Re는 C_1-C_6 알킬; 페닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 및 NRaRb로 구성된 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; 페닐; 할로, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 ORh로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐; 헤테로아릴; 할로, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 -ORh로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로아릴; C_5-C_7 시클로알킬; 할로, C_1-C_6 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_5-C_7 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 및 할로, C_1-C_6 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

Rf 및 Rg는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 원자를 가지는 고리를 생성하고, 여기서 상기 고리는 1개의 추가적인 헤테로원자를 구성 원자로 임의로 함유하고, 상기 고리는 포화 또는 불포화이지만 방향족은 아니며, 상기 고리는 1 또는 2개의 C_1-C_3 알킬 치환기로 임의로 치환되며;

각 Rh는 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Ri는 C_1-C_3 알킬 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

Rj는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬은 히드록시; C_1-C_6 알콕시; $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$; 메틸티오; C_3-C_6 시클로알킬; 1개의 C_1-C_3 알킬기로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 1개의 C_1-C_3 알킬, 1개의 옥소기, 또는 1개의 4-플루오로벤질기로 치환된 헤테로시클로알킬; -NRkRk; 헤테로아릴; -NHC(O)CH₃; 및 $-S(O)_2Ri$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되며; 여기서 상기 페닐은 각각 C_1-C_3 알콕시, -NHC(O)CH₃, $-C(O)NH_2$, 할로, CF₃, $-S(O)_2Ri$, $-S(O)_2NHRi$, 히드록시, $-C_1-C_3$ -알킬-NRkRk, -NRkRk, C_1-C_3 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 1개의 $-C(O)CH_3$ 기로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Rk는 H; C_1-C_6 알킬; 1 또는 2개의 히드록실기로 치환된 C_1-C_6 알킬; 페닐; 및 1개의 C_1-C_3 알킬기로 치환된 페닐로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 2.

제1항에 있어서,

Z가 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴은 할로; -CN; -N(Rb)SO₂Re; -N(Rb)C(O)Ra; $-C(O)NRaRb$; $-C(O)NRfRg$; $-C(O)H$; -SO₂Ri; -NRaRb; -SO₂NRaRb; -SO₂NRfRg; -ORc; -N(Rb)C(O)NRaRb; -N(Rb)C(O)NRfRg; -N(Rb)C(O)ORd; C_1-C_6 알킬; -NRaRb, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, -ORc, 헤테로시클로알킬, 및 1 또는 2개의 C_1-C_6 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 할로알킬; -NRaRb, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클로알킬, 및 1 또는 2개의 C_1-C_6 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 할로알킬; 헤테로시클로알킬; 및 1 또는 2개의 C_1-C_6 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Ra가 H; C₂-C₆ 알케닐; C₂-C₆ 알키닐; C₁-C₆ 알킬; 할로, -CN, -C(O)NH₂, -NRkRk, -SO₂Ri, -N(Rb)SO₂Re, -C(O)ORb, -N(Rb)C(O)Rb, -ORc, -SRc, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 헤테로시클로알킬, 페닐, 페놀릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 페닐; 할로, 옥소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, NH₂, 헤테로아릴, -ORc, 및 -NRfRg로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐; 헤테로아릴; 할로, 옥소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, NH₂, 헤테로아릴, -ORc, 및 -NRfRg로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로아릴; C₃-C₇ 시클로알킬; 할로, 옥소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, NH₂, 헤테로아릴, -ORc, 및 -NRfRg로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 및 할로, 옥소, C₁-C₆ 알킬, -CH₂C(O)Rb, C₁-C₆ 할로알킬, -C(O)ORb, NH₂, 헤테로아릴, -ORc 및 NRfRg로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

Rj가 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬은 히드록시; 메틸티오; C₃-C₆ 시클로알킬; 1개의 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 C₃-C₆ 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 1개의 C₁-C₃ 알킬기, 1개의 옥소기, 또는 1개의 4-플루오로벤질기로 치환된 헤테로시클로알킬; -NRkRk; 헤테로아릴; -NHC(O)CH₃; 및 -S(O)₂Ri로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되며; 여기서 상기 페닐은 C₁-C₃ 알콕시, -NHC(O)CH₃, -C(O)NH₂, 할로, CF₃, -S(O)₂Ri, -S(O)₂NHRI, 히드록시, -C₁-C₃-알킬-NRkRk, -NRkRk, C₁-C₃ 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 1개의 -C(O)CH₃기로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 것인

화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체.

청구항 3.

제1항에 있어서,

R1이 -YZ기이며;

Y가 결합이며;

Z가 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 할로; 시아노; -N(Rb)SO₂Re; -N(Rb)C(O)Ra; C₁-C₆ 알킬; 및 -NRaRb, -ORc, 헤테로시클로알킬, 및 1개의 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되며;

R2가 H이며;

R3가 H이며;

U가 결합이며;

V가 페닐 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 이들 각각은 -N(Rb)S(O)_mR4, -S(O)_mN(Rb)R4, 또는 -S(O)_mR4로 치환되며;

m이 1 또는 2이며;

R4가 X-R5기이며;

X가 결합, C_1-C_6 알킬렌, 헤테로아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로시클로알킬이며;

R_5 가 $NRaRb$, OR_j , 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 할로; $-C(O)Ra$; $-NRaRb$; 헤테로시클로알킬; 1개의 C_1-C_6 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬; 페닐; C_1-C_6 알킬; $-ORc$, $-C(O)Rc$, $-C(O)NRaRb$, 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; 헤테로아릴; 옥소; $N(Rb)C(O)Ra$; $-ORc$; $-C(O)NRaRb$; 및 $-C(O)ORc$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Ra 가 H, 헤테로시클로알킬, 1개의 $-C(O)ORb$ 기로 치환된 헤테로시클로알킬; C_2-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 1개의 $-ORc$ 기로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬, 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬은 할로, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $-ORc$, $N(Rb)SO_2Re$, $-N(Rk)_2$, C_3-C_7 시클로알킬, 페닐, 및 페놀릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Rb 가 H, C_1-C_6 알킬, 및 1개의 $-ORc$ 기로 치환된 C_1-C_6 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rc 가 H, C_1-C_6 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Re 가 C_1-C_6 알킬, 페닐, 및 1개의 C_1-C_6 알킬기로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Ri 가 C_1-C_3 알킬 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R_j 가 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬은 히드록시; 메틸티오; C_3-C_6 시클로알킬; 1개의 C_1-C_3 알킬기로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 1개의 C_1-C_3 알킬, 1개의 옥소기, 또는 1개의 4-플루오로벤질기로 치환된 헤테로시클로알킬; $-NRkRk$; 헤테로아릴; $-NHC(O)CH_3$; 및 $-S(O)_2Ri$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되며; 여기서 상기 페닐은 C_1-C_3 알콕시, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, 할로, CF_3 , $-S(O)_2Ri$, $-S(O)_2NHRi$, 히드록시, $-C_1-C_3$ -알킬- $-NRkRk$, $-NRkRk$, C_1-C_3 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 1개의 $-C(O)CH_3$ 기로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Rk 가 H, 및 C_1-C_6 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 것인

화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체.

청구항 4.

제1항에 있어서,

R_1 이 $-YZ$ 기이며;

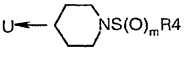
Y 는 결합이며;

Z 는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 할로; 시아노; $-N(Rb)SO_2Re$; $-N(Rb)C(O)Ra$; C_1-C_6 알킬; 및 $-NRaRb$, $-ORc$, 헤테로시클로알킬, 및 1개의 OH, $-C(O)NH_2$, 또는 C_1-C_3 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되며;

R2는 H이며;

R3는 H이며;

U는 결합이며;

V는 이며;

m은 2이며;

R4는 -X-R5기이며;

X는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬렌이며;

R5는 -NRaRb, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 할로; -C(O)Ra; -NRaRb; 헤테로시클로알킬; 1개의 C₁-C₆ 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬; 페닐; C₁-C₆ 알킬; -ORc, -C(O)Rc, -C(O)NRaRb, 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 헤테로아릴; 옥소; N(Rb)C(O)Ra; -ORc; -C(O)NRaRb; 및 -C(O)ORc로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Ra는 H; -ORh; 헤테로시클로알킬; 1개의 -C(O)ORb기로 치환된 헤테로시클로알킬; C₂-C₆ 알킬; 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬; C₃-C₆ 시클로알킬; 1개의 -ORc기로 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬; 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬은 할로, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, -ORc, N(Rb)SO₂Re, -N(Rk)₂, C₃-C₇ 시클로알킬, 페닐, 및 페놀틸로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Rb는 H, C₁-C₆ 알킬, 및 1개의 -ORc기로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rc는 H, C₁-C₆ 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Re는 C₁-C₆ 알킬, 페닐, 및 1개의 C₁-C₆ 알킬기로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rh는 H, C₁-C₆ 알킬, 및 C₁-C₆ 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rk는 H, 및 C₁-C₆ 알킬로 구성된 기로부터 독립적으로 선택된 것인

화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체.

청구항 5.

제4항에 있어서,

Z가 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 할로; 시아노; -N(Rb)SO₂Re; -N(Rb)C(O)Ra; C₁-C₆ 알킬; 및 -NRaRb, -ORc, 헤테로시클로알킬, 및 1개의 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Ra가 H; 헤테로시클로알킬; 1개의 -C(O)ORb기로 치환된 헤테로시클로알킬; C₂-C₆ 알킬닐; 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬; C₃-C₆ 시클로알킬; 1개의 -ORc기로 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬; 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬은 할로, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, -ORc, N(Rb)SO₂Re, -N(Rk)₂, C₃-C₇ 시클로알킬, 페닐, 및 페놀릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 것인

화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체.

청구항 6.

제1항에 있어서,

R1이 -YZ기이며;

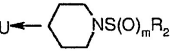
Y가 결합이며;

Z가 페닐이며;

R2가 H이며;

R3가 H이며;

U가 결합이며;

V가 이며;

m이 2이며;

R4가 X-R5기이며;

X가 결합 또는 C₁-C₆ 알킬렌이며;

R5가 -ORj이며;

각 Ri가 C₁-C₃ 알킬 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

Rj가 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬은 히드록시; C₁-C₆ 알콕시; -OCH₂CH₂N(CH₃)₂; 메틸티오; C₃-C₆ 시클로알킬; 1개의 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 C₃-C₆ 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 1개의 C₁-C₃ 알킬, 1개의 옥소기, 또는 1개의 4-플루오로벤질기로 치환된 헤테로시클로알킬; -NRkRk; 헤테로아릴; -NHC(O)CH₃; 및 -S(O)₂Ri로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 상기 페닐은 C₁-C₃ 알콕시, -NHC(O)CH₃, -C(O)NH₂, 할로, CF₃, -S(O)₂Ri, -S(O)₂NHRi, 히드록시, -C₁-C₃-알킬-NRkRk, -NRkRk, C₁-C₃ 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 1개의 -C(O)CH₃기로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Rk가 H; C₁-C₆ 알킬; 1 또는 2개의 히드록실기로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 페닐; 및 1개의 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 페닐로부터 독립적으로 선택된 것인

화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체.

청구항 7.

제6항에 있어서,

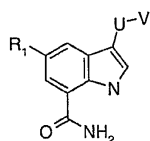
Rj가 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬은 히드록시; 메틸티오; C₃-C₆ 시클로알킬; 1개의 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 C₃-C₆ 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 1개의 C₁-C₃ 알킬, 1개의 옥소기, 또는 1개의 4-플루오로벤질기로 치환된 헤테로시클로알킬; -NRkRk; 헤테로아릴; -NHC(O)CH₃; 및 -S(O)₂Ri로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 상기 페닐은 C₁-C₃ 알콕시, -NHC(O)CH₃, -C(O)NH₂, 할로, CF₃, -S(O)₂Ri, -S(O)₂NHRi, 히드록시, -C₁-C₃-알킬-NRkRk, -NRkRk, C₁-C₃ 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 1개의 -C(O)CH₃기로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인

화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체.

청구항 8.

하기 화학식 Ia에 따른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체.

<화학식 Ia>



식 중,

R₁은 H, 할로젠, 또는 -YZ기이며;

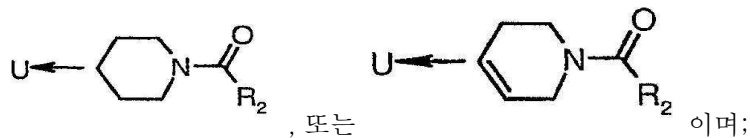
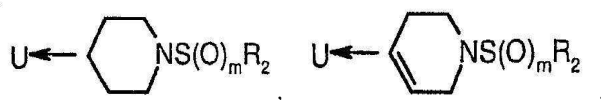
Y는 결합, C₁-C₆ 알킬렌, C₂-C₆ 알케닐렌, 또는 C₂-C₆ 알키닐렌이며;

Z는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴은 할로; CN; N(Rb)SO₂Re; N(Rb)C(O)Ra; C(O)NRaRb; C(O)NRfRg; SO₂NRaRb; SO₂NRfRg; ORc; N(Rb)C(O)NRaRb; N(Rb)C(O)NRfRg; N(Rb)C(O)ORd; C₁-C₆ 알킬; NRaRb, C₃-C₆ 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클로알킬, 및 1 또는 2개의 C₁-C₆ 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬; C₁-C₆ 할로알킬; NRaRb, C₃-C₆ 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클로알킬; 및 1 또는 2개의 C₁-C₆ 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 할로알킬; 헤테로시클로알킬; 및 1 또는 2개의 C₁-C₆ 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 기로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

U는 결합, C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₂-C₆ 알케닐렌;

V는 각각 $N(Rb)S(O)_mR_2$ 로 치환된 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 5원 내지 7원 헤테로시클로알킬, C_5-C_7 시클로알킬,

또는 C_5-C_7 시클로알케닐이거나; 또는 V는 $N(Rb)S(O)_mR_2$,



m은 1 또는 2이며;

R_2 는 $X-R_3$ 기이며;

X는 결합, C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, C_2-C_6 알키닐렌, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-헤테로시클로알킬, C_4-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌- C_4-C_7 시클로알킬, C_5-C_7 시클로알케닐, 또는 C_1-C_6 알킬렌- C_5-C_7 시클로알케닐이며;

R_3 는 $NRaRb$, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 할로; 헤테로시클로알킬; 옥소; CN; $C(O)Ra$; $N(Rb)SO_2Re$; $N(Rb)C(O)Ra$; $NRaRb$; $C(O)NRaRb$; $C(O)NRfRg$; SO_2NRaRb ; SO_2NRfRg ; ORc ; $C(O)ORc$; $N(Rb)C(O)NRaRb$; $N(Rb)C(O)NRfRg$; $N(Rb)C(O)ORd$; C_1-C_6 알킬; $NRaRb$, ORc , $C(O)NRaRb$, C_3-C_6 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 할로알킬; $NRaRb$, ORc , $C(O)NRaRb$, C_3-C_6 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 할로알킬; 헤테로시클로알킬; 할로, ORc , 할로알킬, CN, 및 SO_2Ri 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로시클로알킬; 페닐; 및 할로, ORc , 할로알킬, CN, 및 SO_2Ri 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Ra는 H; C_2-C_6 알케닐; C_1-C_6 알킬; 할로, CN, $C(O)NH_2$, $N(CH_3)_2$, SO_2Ri , $C(O)ORb$, $N(Rb)C(O)Rb$, ORc , SRc , C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 헤테로시클로알킬, 페닐, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; 페닐; 할로, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, NH_2 , 헤테로아릴, ORc , 및 $NRfRg$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐; 헤테로아릴; 할로, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, NH_2 , 헤테로아릴, ORc , 및 $MRfRg$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로아릴; C_3-C_7 시클로알킬; 할로, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, NH_2 , 헤테로아릴, ORc , 및 $NRfRg$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 및 할로, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, NH_2 , 헤테로아릴, ORc 및 $NRfRg$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rb는 H, C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_7 시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rc는 H; C_1-C_6 알킬; OH, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 할로알킬; OH, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 할로알킬; C_3-C_7 시클로알킬; 1 내지 3개의 C_1-C_3 알킬기로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 1 내지 3개의 C_1-C_3 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬; 및 1 내지 3개의 C_1-C_3 알킬기로 치환된 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

테로시클로알킬; 아릴; 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 및 OH로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 아릴; 헤테로아릴; 및 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 및 OH로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rd는 독립적으로, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이며, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 C_3-C_6 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며; 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 할로, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Re는 C_1-C_6 알킬; 페닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 및 NRaRb로 구성된 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; 페닐; 할로, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 ORh로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐; 헤테로아릴; 할로, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 ORh로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로아릴; C_5-C_7 시클로알킬; 할로, C_1-C_6 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_5-C_7 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 및 할로, C_1-C_6 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

Rf 및 Rg는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 원자를 가지는 고리를 생성하고, 여기서 상기 고리는 1개의 추가적인 헤테로원자를 구성 원자로 임의로 함유하고, 상기 고리는 포화 또는 불포화이지만 방향족은 아니며, 상기 고리는 1 또는 2개의 C_1-C_3 알킬 치환기로 임의로 치환되며;

각 Rh는 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Ri는 C_1-C_3 알킬 및 OH로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 9.

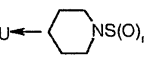
제8항에 있어서,

R_1 이 -YZ기이며;

Y는 결합이며;

Z는 헤테로아릴; 페닐; 또는 할로, $N(Rb)SO_2Re$, SO_2NRaRb , C_1-C_6 알킬, 및 NRaRb, 헤테로시클로알킬, 및 1개의 C_1-C_3 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환된 페닐이며;

U는 결합이며;

V는 이며;

m은 2이며;

R_2 는 $X-R_3$ 기이며;

X는 결합 또는 C_1-C_6 알킬렌이며;

R₃는 NRaRb, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 할로, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 헤테로아릴, 옥소, N(Rb)C(O)Ra, ORc, 및 C(O)ORc로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며; 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬은 1개의 NRaRb기로 임의로 치환되며;

각 Ra는 H, 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬, 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 C₁-C₃ 알킬은 할로 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Rb는 H 및 C₁-C₃ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rc는 H, C₁-C₆ 알킬, 및 아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Re는 C₁-C₆ 알킬 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 것인

화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체.

청구항 10.

제1항에 있어서,

3-{1-[(2-아미노에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(디메틸아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-(1-{[3-(1-피페리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(2-메틸-1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(시클로헥틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(4-히드록시-1-피페리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(시클로헥틸아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 3-(1-{[2-(1-피롤리디닐)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(디메틸아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(시클로헥틸아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(4-히드록시-1-피페리디닐)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-히드록시에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(5-클로로-2-티에닐)-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(메틸아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-(1-{[2-(1-피페리디닐)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(4-메틸-1-피페라지닐)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[2-(디메틸아미노)에틸](메틸)아미노}에틸)술포닐]-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(4-모르폴리닐)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[3-(2-히드록시에틸)-1-피페라지닐]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(시클로헥틸아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(시클로부틸아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-[1-({2-[(페닐메틸)아미노]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-(1-{[2-(1-피롤리디닐)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(4-히드록시-1-피페리디닐)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[3-(디메틸아미노)프로필](메틸)아미노]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(1,4'-비피페리딘-1'-일)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(디에틸아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-(1-{[2-(2-페닐-1-피롤리디닐)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(헥사히드로-1H-아제핀-1-일)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(시클로헥실메틸)아미노]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[2-({2-히드록시-1-(히드록시메틸)에틸}아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(에틸아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[에틸(메틸)아미노]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 3-[1-((2-[(2-히드록시에틸)아미노]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-[(2S)-2-히드록시프로필]아미노]에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-[(1S)-2-히드록시-1-메틸에틸]아미노]에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-[(1R)-2-히드록시-1-메틸에틸]아미노]에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[4-(4-모르폴리닐)-1-피페리디닐]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-[(2-(디메틸아미노)에틸]아미노]에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(4-메틸-1,4'-비피페리딘-1'-일)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[4-(4-메틸-1-피페라지닐)-1-피페리디닐]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-[(2-(메틸옥시)에틸]아미노]에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-[(3-(4-모르폴리닐)프로필]아미노]에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(4-아세틸-1-피페라지닐)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[4-(2-히드록시에틸)-1-피페라지닐]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[(2-[(4-메틸페닐)술포닐]아미노]에틸)아미노]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-[(2-(4-모르폴리닐)에틸]아미노]에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노]에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{4-[2-옥소-2-(1-피롤리디닐)에틸]-1-피페라지닐]에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{2-[(디메틸아미노)카르보닐]-1-피롤리디닐]에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[(2S)-2-(히드록시메틸)-1-피롤리디닐]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[(2S)-2-(아미노카르보닐)-1-피롤리디닐]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[5-(히드록시메틸)-2-티에닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[5-(1-피롤리디닐메틸)-2-티에닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-{5-[(메틸아미노)메틸]-2-티에닐}-3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-{5-[(에틸아미노)메틸]-2-티에닐}-3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-({3-[비스(1-메틸에틸)아미노]프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(메틸옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-({3-[(2S,5S)-2,5-디메틸-1-피롤리디닐]프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(4-히드록시-1-피페리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(4-플루오로페닐)-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-[3-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-[4-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(4-메틸페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[4-(아세틸아미노)페닐]-3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-{4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-[3-(메틸술포닐)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-(히드록시메틸)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(4-메틸페닐)-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[4-(아세틸아미노)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-{4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(1H-피라졸-4-일)-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-(메틸술포닐)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[4-(히드록시메틸)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 5-{3-[(에틸아미노)메틸]페닐}-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-{3-[(메틸아미노)메틸]페닐}-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-{3-[(1-메틸에틸)아미노]메틸}페닐}-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[3-({[(2S)-2-히드록시프로필]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-{3-[(시클로헥틸아미노)메틸]페닐}-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[3-({[(1S)-2-히드록시-1-메틸에틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-{3-[(에틸아미노)메틸]페닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-[3-({[(1S)-2-히드록시-1-메틸에틸]아미노}메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-[3-({[(2S)-2-히드록시프로필]아미노}메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-[4-(1-피페리디닐메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-[4-(4-모르폴리닐메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-[4-(1-피롤리디닐메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(시클로헥틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-[3-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(시클로헥틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(4-메틸페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(시클로헥틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3,4-디플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(3-클로로페닐)-3-(1-{[3-(시클로헥틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(시클로헥틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(4-에틸페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(시클로헥틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-[4-(디메틸아미노)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 1,1-디메틸에틸 4-{[3-({[4-[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]-1-피페리디닐]술포닐)프로필]아미노}-1-피페리딘카르복실레이트;
- 5-페닐-3-(1-{[3-(4-피페리디닐아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 5-페닐-3-{1-[(3-[(2R)-테트라히드로-2-푸라닐메틸]아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(시클로펜틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((3-[3-(디메틸아미노)프로필](메틸)아미노]프로필)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((3-[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]프로필)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(4-히드록시-1-피페리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(1,4'-비피페리딘-1'-일)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-[1-((3-[4-(페닐메틸)-1-피페리디닐]프로필)술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(옥타히드로-1(2H)-퀴놀리닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(헥사히드로-1H-아제핀-1-일)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(4-{2-[(1-메틸에틸)아미노]-2-옥소에틸}-1-피페라지닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(2-에틸-1-피페리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(2-메틸-1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-[1-((3-[2-(2-티에닐)-1-피롤리디닐]프로필)술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(3-히드록시-1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(4-히드록시-4-페닐-1-피페리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(3-히드록시-1-피페리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((3-[(2R)-2-(아미노카르보닐)-1-피롤리디닐]프로필)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((3-[(2S)-2-(히드록시메틸)-1-피롤리디닐]프로필)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((3-[(2-히드록시에틸)(1-메틸에틸)아미노]프로필)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((3-[메틸(2-프로판-1-일)아미노]프로필)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-(1-{[3-(1,3-티아졸리딘-3-일)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-[1-((3-[2-(1,3-티아졸-2-일)-1-피롤리디닐]프로필)술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((3-[(2-푸라닐메틸)(메틸)아미노]프로필)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(2-메틸-1-아지리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 3-[1-({3-[에틸(1-메틸에틸)아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-({에틸[2-(메틸옥시)에틸]아미노}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-({3-(디에틸아미노)프로필}술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[[2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)에틸](메틸)아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-({3-(3-아미노-1-피롤리디닐)프로필}술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[에틸(메틸)아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-({비스[2-(메틸옥시)에틸]아미노}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-({3-(2,6-디메틸-4-모르폴리닐)프로필}술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[2-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-((2S)-2-[(메틸옥시)메틸]-1-피롤리디닐]프로필}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[메틸(1-메틸에틸)아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-({[(1S)-1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필]아미노}프로필}술포닐)-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(2-히드록시-1-메틸에틸)아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-({[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(2-히드록시프로필)아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-({[1-메틸-2-(메틸옥시)에틸]아미노}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(2-히드록시에틸)아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(2-히드록시부틸)아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-({[2-(4-모르폴리닐)에틸]아미노}프로필}술포닐)-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-({[(2R)-2-히드록시프로필]아미노}프로필}술포닐)-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-({[(1R)-1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필]아미노}프로필}술포닐)-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-({[(1S)-1-(히드록시메틸)프로필]아미노}프로필}술포닐)-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 3-(1-([3-(시클로헥실아미노)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-([3-[(4-메틸페닐)옥시]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-(1-([3-(페닐옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-{1-[(3-([2-(트리플루오로메틸)페닐)옥시]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드};
- 3-[1-([3-[(4-히드록시부틸)옥시]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-([3-[(시클로프로필메틸)옥시]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-([3-[(2-히드록시-1-메틸프로필)옥시]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-([3-[(시클로부틸메틸)옥시]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-[1-([3-[(테트라히드로-3-푸라닐메틸)옥시]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-([4-(아세틸아미노)페닐)옥시]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드};
- 3-{1-[(3-([4-(메틸옥시)페닐)옥시]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드};
- 3-{1-[(3-([2-(메틸옥시)페닐)옥시]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드};
- 3-[1-([3-[(4-플루오로페닐)옥시]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-{1-[(3-([3-(트리플루오로메틸)페닐)옥시]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드};
- 3-{1-[(3-([3-(메틸옥시)페닐)옥시]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드};
- 3-{1-[(3-히드록시프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드};
- 3-(1-([2-(에틸옥시)에틸]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-([3-(에틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-([3-(디메틸아미노)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-{3-[(메틸아미노)메틸]페닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-{1-[(2-([2-(1-피페리디닐)에틸]옥시)에틸]술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드};
- 3-(1-([2-([[(2S)-1-메틸-2-피롤리디닐]메틸)옥시]에틸]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-([2-(2-옥소-1-피롤리디닐)에틸]옥시)에틸]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드};
- 3-(1-([2-([2-[비스(1-메틸에틸)아미노]에틸]옥시)에틸]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-([2-(4-모르폴리닐)에틸]옥시)에틸]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드};

- 3-{1-[(2-{[2-(헥사히드로-1H-아제핀-1-일)에틸]옥시}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{[2-(디에틸아미노)에틸]옥시}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(2-{4-[4-플루오로페닐]메틸}-1-피페라지닐}에틸)옥시]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-({2-[에틸(3-메틸페닐)아미노]에틸}옥시)에틸}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드);
- 3-(1-{[2-({2-[비스(2-히드록시프로필)아미노]에틸}옥시)에틸}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드);
- 3-{1-[(2-{[2-(아세틸아미노)에틸]옥시}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-({2-[(1-메틸에틸)옥시]에틸}옥시)에틸}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드);
- 3-[1-({2-[(2-푸라닐메틸)옥시]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(3-푸라닐메틸)옥시]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{[2-(메틸티오)에틸]옥시}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-{1-[(2-{[2-(3-티에닐)에틸]옥시}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{[(2-메틸시클로프로필)메틸]옥시}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{[2-(에틸옥시)에틸]옥시}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)옥시]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(2-메틸프로필)옥시]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-(1-{[2-(프로필옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-[1-({2-[(2,2,2-트리플루오로에틸)옥시]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-[1-({2-[(테트라히드로-3-푸라닐메틸)옥시]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{[2-(메틸술포닐)에틸]옥시}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-({[(2S)-5-옥소-2-피롤리디닐]메틸}옥시)에틸}술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드);
- 3-{1-[(2-{[3-(디메틸아미노)프로필]옥시}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(시클로프로필메틸)옥시]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(시클로펜틸메틸)옥시]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(1-메틸에틸)옥시]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 3-[1-((2-[(2-((2-(디메틸아미노)에틸)옥시)에틸)옥시]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-[[[(1S,3S)-3-히드록시-1-메틸부틸]옥시]에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[(4-히드록시부틸)옥시]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-[[[(1R,3R)-3-히드록시-1-메틸부틸]옥시]에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[(2-히드록시-1-메틸프로필)옥시]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-{1-[(2-[(2-(2-티에닐)에틸)옥시]에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-{1-[(2-[(2-(1-피롤리디닐)에틸)옥시]에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{3-(디메틸아미노)프로필}술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-{{[(1-메틸에틸)아미노]메틸}페닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[(메틸옥시)아미노]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[히드록시(메틸)아미노]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[메틸(메틸옥시)아미노]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[(에틸옥시)아미노]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((3-[(메틸옥시)아미노]프로필)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((3-[히드록시(메틸)아미노]프로필)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((3-[메틸(메틸옥시)아미노]프로필)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((3-[(에틸옥시)아미노]프로필)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-{3-[(메틸아미노)메틸]페닐}-3-(1-{{3-(메틸옥시)프로필}술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-{3-[(에틸아미노)메틸]페닐}-3-(1-{{3-(메틸옥시)프로필}술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(3-{{[(1-메틸에틸)아미노]메틸}페닐}-3-(1-{{3-(메틸옥시)프로필}술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{3-(메틸옥시)프로필}술포닐}-4-피페리디닐)-5-{3-[(프로필아미노)메틸]페닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[3-{{[(2R)-2-히드록시프로필]아미노}메틸}페닐]-3-(1-{{3-(메틸옥시)프로필}술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[3-{{[(2S)-2-히드록시프로필]아미노}메틸}페닐]-3-(1-{{3-(메틸옥시)프로필}술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(3-{{[(시클로프로필메틸)아미노]메틸}페닐}-3-(1-{{3-(메틸옥시)프로필}술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[2-(메틸옥시)에틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[(2R)-2-메틸부틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-({[(2,2-디메틸프로필)아미노}메틸]페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[3-(메틸옥시)프로필]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[2-(메틸옥시)에틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-({[(테트라히드로-2-푸라닐메틸)아미노}메틸]페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-[3-({[(2R)-테트라히드로-2-푸라닐메틸]아미노}메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[(1S)-1,2-디메틸프로필]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[1-메틸-2-(메틸옥시)에틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-[3-({[(1S)-1,2,2-트리메틸프로필]아미노}메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-{3-([1-(메틸옥시)메틸]프로필)아미노}메틸]페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[(5-메틸-2-푸라닐)메틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-({[(2-히드록시-1-메틸에틸]아미노}메틸)페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-({[(1,1-디메틸프로필)아미노}메틸]페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-({[(4-히드록시부틸]아미노}메틸)페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-({[(4-피리디닐메틸)아미노}메틸]페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-({[(2-피리디닐메틸)아미노}메틸]페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-[3-([3-(1-피롤리디닐)프로필]아미노)메틸]페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-[3-([2-(1-피페리디닐)에틸]아미노)메틸]페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-[3-([3-(4-모르폴리닐)프로필]아미노)메틸]페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-([1-(1S)-1-시클로헥실에틸]아미노)메틸]페닐]-3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-(3-([메틸(2-프로펜-1-일)아미노)메틸]페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-([(3R)-3-히드록시-1-피롤리디닐]메틸]페닐)-3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-([(2-히드록시에틸)(프로필)아미노]메틸]페닐)-3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-(3-([2-프로필-1-피롤리디닐]메틸]페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-([2-(1-메틸에틸)-1-피롤리디닐]메틸]페닐)-3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-([(3,5-디메틸-1-피페리디닐]메틸]페닐)-3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-([(2S)-2-(아미노카르보닐)-1-피롤리디닐]메틸]페닐)-3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-([(1,1-디메틸에틸]아미노]메틸]페닐)-3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-([메틸아미노]메틸]페닐)-3-(1-([2-(메틸옥시)에틸]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-([(1,1-디메틸프로필]아미노]메틸]페닐)-3-(1-([2-(메틸옥시)에틸]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(에틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(에틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(히드록시프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([1-메틸-1H-이미다졸-4-일]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 5-페닐-3-[1-(2-티에닐술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(5-클로로-2-티에닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[5-(3-이속사졸릴)-3-티에닐]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-{1-[(5-{[(페닐메틸)아미노]메틸}-2-티에닐)술포닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(아세틸아미노)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(5-클로로-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(4-클로로-2,1,3-벤족사디아졸-5-일)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-일)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-{1-[(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3,5-디메틸-4-이속사졸릴)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-일)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-[5-(1-피롤리디닐메틸)-3-티에닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(5-{[(2,2-디메틸프로필)아미노]메틸}-3-티에닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(3-에틸페닐)옥시]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(3-메틸페닐)옥시]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[4-(에틸옥시)페닐]옥시}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[4-(아미노카르보닐)페닐]옥시}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[2-(아세틸아미노)-5-메틸페닐]옥시}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[2-플루오로-6-(메틸옥시)페닐]옥시}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]옥시}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-({2-[(디메틸아미노)메틸]페닐}옥시)프로필}술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(3-플루오로페닐)옥시]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[3-(아세틸아미노)페닐]옥시}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-((3-[(2-플루오로페닐)옥시]프로필)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-{1-[(3-[(3-(디메틸아미노)페닐)옥시]프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-((3-[(2,6-디플루오로페닐)옥시]프로필)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-{1-[(3-[(2-(아세틸아미노)페닐)옥시]프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-{1-[(3-[(3-(디에틸아미노)페닐)옥시]프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-[(3-(1,3-벤조디옥솔-5-일옥시)프로필)술포닐]-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-(1-[(3-[(3-(페닐아미노)술포닐)페닐]옥시]프로필)술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-{1-[(3-[(4-(4-아세틸-1-피페라지닐)페닐)옥시]프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-((3-[(4-히드록시페닐)옥시]프로필)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-{1-[(3-[(2-(아세틸아미노)-4-메틸페닐)옥시]프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-{1-[(3-[(2-(메틸술포닐)페닐)옥시]프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-{1-[(3-[(3-(1-피페리디닐)페닐)옥시]프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-((3-[(2-히드록시페닐)옥시]프로필)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-((3-[(3-히드록시페닐)옥시]프로필)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-{1-[(3-[(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥시]프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-(1-피롤리디닐메틸)페닐]-3-(1-[(3-(1-피롤리디닐)프로필)술포닐]-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-(4-모르폴리닐메틸)페닐]-3-(1-[(3-(1-피롤리디닐)프로필)술포닐]-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-(1-피페리디닐메틸)페닐]-3-(1-[(3-(1-피롤리디닐)프로필)술포닐]-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-[1-(3-티에닐술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-{1-[(4-메틸-2-티에닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-{1-[(5-메틸-2-티에닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-(1-벤조티엔-3-일술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

메틸 5-((4-[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]-1-피페리디닐)술포닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트; 또는

메틸 5-((4-[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]-1-피페리디닐)술포닐)-2-메틸-3-푸란카르복실레이트인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체.

청구항 11.

제1항에 있어서,

- 3-{1-[(2-아미노에틸)술폰닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(디메틸아미노)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(2-메틸-1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(시클로헥틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(4-히드록시-1-피페리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(시클로헥틸아미노)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(1-피롤리디닐)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(디메틸아미노)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(시클로헥틸아미노)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(4-히드록시-1-피페리디닐)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-히드록시에틸)술폰닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(5-클로로-2-티에닐)-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(메틸아미노)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-(1-{[2-(1-피페리디닐)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(4-메틸-1-피페라지닐)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(4-모르폴리닐)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-(1-{[2-(1-피롤리디닐)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(4-히드록시-1-피페리디닐)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 3-[1-({2-[3-(디메틸아미노)프로필](메틸)아미노}에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{2-(1,4'-비피페리딘-1'-일)에틸}술포닐)-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{2-(디에틸아미노)에틸}술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{2-(헥사히드로-1H-아제핀-1-일)에틸}술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{2-(에틸아미노)에틸}술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[에틸(메틸)아미노]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(2-히드록시에틸)아미노]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{{(2S)-2-히드록시프로필}아미노}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{{(1S)-2-히드록시-1-메틸에틸}아미노}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{2-(4-아세틸-1-피페라지닐)에틸}술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[4-(2-히드록시에틸)-1-피페라지닐]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{{메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{{4-[2-옥소-2-(1-피롤리디닐)에틸]-1-피페라지닐}에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{{2-[(디메틸아미노)카르보닐]-1-피롤리디닐}에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(2S)-2-(히드록시메틸)-1-피롤리디닐]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(2S)-2-(아미노카르보닐)-1-피롤리디닐]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[5-(히드록시메틸)-2-티에닐]-3-(1-{{3-(1-피롤리디닐)프로필}술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[5-(1-피롤리디닐메틸)-2-티에닐]-3-(1-{{3-(1-피롤리디닐)프로필}술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[비스(1-메틸에틸)아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{2-(메틸옥시)에틸}술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(2S,5S)-2,5-디메틸-1-피롤리디닐]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로필}술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{3-(4-히드록시-1-피페리디닐)프로필}술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로필}술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(4-플루오로페닐)-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[3-(히드록시메틸)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(4-메틸페닐)-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[3-(디메틸아미노)프로필](메틸)아미노}프로필)술포닐]-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(1,4'-비피페리딘-1'-일)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(헥사히드로-1H-아제핀-1-일)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(4-{2-[(1-메틸에틸)아미노]-2-옥소에틸}-1-피페라지닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(3-히드록시-1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[3-(2S)-2-(히드록시메틸)-1-피롤리디닐]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(디에틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)에틸](메틸)아미노}프로필)술포닐]-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[2-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-({(1S)-1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필}아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[2-히드록시-1-메틸에틸]아미노}프로필)술포닐]-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-({2-(디메틸아미노)에틸}아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[3-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[2-히드록시프로필]아미노}프로필)술포닐]-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-({1-메틸-2-(메틸옥시)에틸}아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[2-히드록시부틸]아미노}프로필)술포닐]-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-({(2R)-2-히드록시프로필}아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 3-{1-[(3-{[(1R)-1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필]아미노}프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[(1S)-1-(히드록시메틸)프로필]아미노}프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(시클로헥실아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-히드록시프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(에틸옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(에틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(4-히드록시부틸)옥시]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-{1-[(2-{[2-(1-피롤리디닐)에틸]옥시}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-{3-[(메틸아미노)메틸]페닐}-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-{3-[(에틸아미노)메틸]페닐}-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(3-{[(1-메틸에틸)아미노]메틸}페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-{3-[(프로필아미노)메틸]페닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[3-({[(2S)-2-히드록시프로필]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(3-{[(시클로프로필메틸)아미노]메틸}페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[3-({[2-(메틸옥시)에틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(3-{[(2,2-디메틸프로필)아미노]메틸}페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[3-({[3-(메틸옥시)프로필]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[3-({[2-(에틸옥시)에틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-{[(테트라히드로-2-푸라닐메틸)아미노]메틸}페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-[3-({[(2R)-테트라히드로-2-푸라닐메틸]아미노}메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[(1S)-1,2-디메틸프로필]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[1-메틸-2-(메틸옥시)에틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-[3-({[(1S)-1,2,2-트리메틸프로필]아미노}메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[(5-메틸-2-푸라닐)메틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-{[(4-히드록시부틸)아미노]메틸}페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-{[(4-피리디닐메틸)아미노]메틸}페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-{[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸}페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-{[메틸(2-프로펜-1-일)아미노]메틸}페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-{[(3R)-3-히드록시-1-피롤리디닐]메틸}페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드; 또는

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체.

청구항 12.

제1항에 있어서,

3-{1-[(2-아미노에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(디메틸아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-(1-{[2-(1-피롤리디닐)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([2-(메틸옥시)에틸]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-([3-[(2S,5S)-2,5-디메틸-1-피롤리디닐]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(4-모르폴리닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(4-모르폴리닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(디에틸아미노)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-([2,2-디메틸프로필]아미노)메틸)페닐)-3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드; 또는

3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체.

청구항 13.

제1항에 따른 화합물 및 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 14.

안전하고 효과적인 양의 제1항에 따른 화합물을 이들을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 부적절한 IKK2 활성화에 의해 매개된 장애의 치료 방법.

청구항 15.

제14항에 있어서, 부적절한 IKK2 활성화에 의해 매개된 장애가 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 천식, COPD(만성 폐쇄성 폐질환), 골관절염, 골다공증, 건선, 아토피성 피부염, 자외선(UV)-유도 피부 손상, 전신홍반루푸스, 다발성 경화증, 건선관절염, 강직척추염, 조직 거부, 장기 거부, 알츠하이머병, 뇌졸중, 죽상동맥경화증, 재협착, 당뇨병, 사구체신염, 호지킨병, 악액질, 감염과 관련된 염증, 후천성 면역결핍증을 비롯한 특정 바이러스성 감염, 성인성 호흡곤란증후군, 및 모세혈관 확장성조화운동불능으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 16.

제14항에 있어서, 부적절한 IKK2 활성화에 의해 매개된 장애가 염증성 또는 조직 회복 장애인 방법.

청구항 17.

제14항에 있어서, 부적절한 IKK2 활성화에 의해 매개된 장애가 류마티스성 관절염, 천식 또는 COPD인 방법.

청구항 18.

제14항에 있어서, 부적절한 IKK2 활성화에 의해 매개된 장애가 류마티스성 관절염인 방법.

청구항 19.

제14항에 있어서, 부적절한 IKK2 활성화에 의해 매개된 장애가 천식인 방법.

청구항 20.

제14항에 있어서, 부적절한 IKK2 활성화에 의해 매개된 장애가 COPD인 방법.

청구항 21.

제14항에 있어서, 부적절한 IKK2 활성화에 의해 매개된 장애가 알츠하이머병, 뇌졸중, 죽상동맥경화증, 재협착, 당뇨병, 사구체신염, 골관절염, 골다공증, 및 모세혈관확장성조화운동불능으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 22.

제14항에 있어서, 부적절한 IKK2 활성화에 의해 매개된 장애가 자가면역질환인 방법.

청구항 23.

제22항에 있어서, 자가면역질환이 전신홍반루푸스, 다발성 경화증, 건선관절염, 또는 강직척추염인 방법.

청구항 24.

제14항에 있어서, 부적절한 IKK2 활성화에 의해 매개된 장애가 암 또는 악액질인 방법.

청구항 25.

제24항에 있어서, 암이 호지킨 병인 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 특정 인돌 카르복사미드 화합물에 관한 것이며, 이들은 키나아제 활성화의 저해제이다. 더욱 구체적으로, 상기 화합물은 IKK2 저해제이다. 이들 화합물은 부적절한 IKK2(IKK β 로도 공지됨) 활성화와 관련된 치료, 특히 염증성 및 조직 회복 장애를 비롯한 IKK2 기전에 의해 매개되는 장애의 치료 및 예방과 관련한 장애의 치료에 유용하다. 이러한 장애는 류마티스성 관절염, 천식, 및 COPD(만성 폐쇄성 폐질환)를 포함한다.

배경기술

효소의 중요한 큰 패밀리는 단백질 키나아제 효소 패밀리이다. 현재, 약 500종의 상이한 단백질 키나아제가 공지되어 있다. 그러나, 인간 게놈의 3 내지 4 퍼센트가 단백질 키나아제의 형성에 대한 코드이므로, 인체 내에는 구별되고, 분리되는 수천종의 키나아제가 있을 수 있다. 단백질 키나아제는 ATP-Mg²⁺ 복합체의 γ -포스페이트를 아미노산 측쇄로 전달함으로써 여러가지 단백질 내 아미노산 측쇄의 인산화에 촉매 작용을 한다. 이들 효소는 세포 내부 신호 과정의 대부분을 조절

하므로, 단백질 내 세린, 트레오닌 및 티로신 잔기의 *히드록실기의 가역적 인산화를 통해 세포 기능, 성장, 분화 및 사멸(세포자멸사)을 조절한다. 단백질 키나아제가 신호 전달, 전사 조절, 세포 운동성 및 세포 분열을 비롯한 많은 세포 기능의 중요한 조절제임이 연구를 통해 입증되어 왔다. 또한 다수의 종양유전자가 단백질 키나아제를 코딩함이 입증되어 왔고, 이는 키나아제가 종양발생에서 역할을 담당함을 시사하였다. 이들 과정은, 종종 1종 이상의 키나아제에 의해 각 키나아제 그 자체가 조절될 대체로 복잡한 맞물리는 경로에 의해 고도로 조절된다. 따라서, 이상하거나 부적절한 단백질 키나아제 활성화는 이러한 이상 키나아제 활성화와 관련한 질병 상태를 유발하는 원인이 될 수 있다. 이들의 생리적 관련성, 다양성 및 편재성으로 인해, 단백질 키나아제는 생화학 및 의학 연구에서 가장 중요하고 널리 연구되는 효소의 패밀리에 속한다.

효소의 단백질 키나아제 패밀리는 전형적으로 2가지 주요 하부패밀리로 분류된다(인산화하는 아미노산 잔기에 따라, 단백질 티로신 키나아제 및 단백질 세린/트레오닌 키나아제). 세린/트레오닌 키나아제(PSTK)는 시클릭 AMP- 및 시클릭 GMP-의존성 단백질 키나아제, 칼슘 및 포스포리피드 의존성 단백질 키나아제, 칼슘- 및 칼모둘린-의존성 단백질 키나아제, 카세인 키나아제, 세포 분열 사이클 단백질 키나아제 및 기타를 포함한다. 이들 키나아제는 통상적으로 세포질이거나, 또는 아마도 지지(anchoring) 단백질에 의해, 세포의 미립 분획과 관련된다. 이상 단백질 세린/트레오닌 키나아제 활성화는 류마티스성 관절염, 건선, 패혈쇼크, 골 손실, 다수의 암 및 기타 증식성 질병과 같은 다수의 병리에 연관되거나, 또는 연관이 있는 것으로 의심되어 왔다. 따라서, 세린/트레오닌 키나아제 및 이들이 그 일부인 신호전달경로는 약물 설계의 중요한 타겟이다. 티로신 키나아제는 티로신 잔기를 인산화한다. 티로신 키나아제는 세포 조절에 있어 동등하게 중요한 역할을 담당한다. 이들 키나아제는 성장 인자 및 호르몬과 같은 분자에 대한, 표피 성장 인자 수용체, 인슐린 수용체, 혈소판 유도 성장 인자 수용체 및 기타를 비롯한 다수의 수용체를 포함한다. 연구에서 다수의 티로신 키나아제가 세포 외부에 위치한 수용체 도메인 및 내부의 키나아제 도메인이 있는 막횡단 단백질임이 나타났다. 또한 티로신 키나아제의 조절제를 확인하기 위해 다수의 연구가 진행 중에 있다.

핵인자(nuclear factor) κ B(NF- κ B)는 폴리펩티드의 Rel/NF- κ B 패밀리의 여러가지 조합으로 구성된 이량체(dimeric) 전사 인자 복합체와 밀접한 관련이 있는 패밀리에 속한다. 상기 패밀리는 포유류에서, RelA(p65), NF- κ B1(p50/ p105), NF- κ B2(p49/ p100), c-Rel, 및 RelB의 5가지 개개의 유전자 생성물로 구성되고, 이들은 모두 이종이량체 또는 동종이량체를 생성할 수 있다. 이들 단백질은 DNA 결합 및 이량체화 도메인을 함유하는, 매우 상동성이 있는 300가지 아미노산 "Rel 상동 도메인"을 공유한다. Rel 상동 도메인의 C-말단에서, 핵 전위 서열은 세포질로부터 핵으로 NF- κ B를 운반하는데 중요하다. 또한, p65 및 cRel은 그들의 C-말단 끝에 유력한 전사활성 도메인을 가진다.

NF- κ B의 활성화는 단백질의 저해제 I κ B 패밀리의 일부와의 상호작용에 의해 조절된다. 상기 상호작용은 NF- κ B 단백질에서 핵 분포 서열을 효과적으로 차단하고, 따라서 이량체의 핵으로의 이동을 막는다. 폭넓은 여러가지 자극은 아마도 복수의 신호전달경로를 통해 NF- κ B를 활성화한다. 박테리아 생성물(LPS), 몇몇 바이러스(HIV-1, HTLV-1), 염증성 사이토카인(TNF α , IL-1), 환경적 및 산화적 스트레스 그리고 DNA 손상제가 포함된다. 그러나 모든 자극에 명백히 일반적인 것은 I κ B의 인산화 및 차후 분해이다. I κ B는 최근 확인된 I κ B 키나아제(IKK- α 및 IKK- β)에 의해 두 개의 N-말단 세린에서 인산화된다. 또한 IKK- β 는 IKK2로도 공지되어 있다. 특정부위 돌연변이 유발 연구는 한번 인산화되면 단백질이 유비퀴틴-프로테아솜 경로를 통해 분해되도록 표시된다는 점에서 이들 인산화가 NF- κ B의 차후의 활성화에 결정적임을 보인다. I κ B로부터 유리되어, 활성 NF- κ B 복합체는 이들이 우선적 유전자-특이적 증진인자 서열에 선택적 방식으로 결합하는 핵에 전위(translocate)할 수 있다. NF- κ B에 의해 조절되는 유전자에는 다수의 사이토카인 및 케모카인, 세포 부착 분자, 급성염기단백질, 면역조절 단백질, 에이코사노이드 대사 효소 및 항-세포자멸 유전자가 있다.

NF- κ B가 사이토카인(예를 들어, TNF, IL-1 β , IL-6 및 IL-8), 세포 부착 분자(예를 들어, ICAM 및 VCAM), 및 유도가능한 산화질소 합성효소(iNOS)를 비롯한 많은 전-염증성 매개체의 조절된 발현에 중요한 역할을 담당한다는 것은 널리 공지되어 있다. 이러한 매개체가 염증 부위에서 백혈구의 동원에 역할을 담당한다는 것이 널리 공지되어 있고, iNOS의 경우, 몇몇 염증성 및 자가면역질환에서 장기 사멸로 이어질 수 있다.

염증성 장애에서 NF- κ B의 중요성은 NF- κ B가 활성화되는 것으로 입증된 천식을 비롯한 기도 염증에서 더 강화된다. 상기 활성화는 이들 장애의 특징인 증가된 사이토카인 생산 및 백혈구 침윤의 근거가 될 수 있다. 또한, 흡입된 스테로이드는 기도 과반응성을 감소시키고, 천식성 기도에서 염증성 반응을 억제하는 것으로 공지되어 있다. NF- κ B의 글루코코르티코이드 억제에 관한 최근 발견에 비추어, 이들 효과가 NF- κ B의 억제를 통해 조정됨을 추측할 수 있을 것이다.

염증성 장애에서 NF- κ B의 역할에 대한 추가적 증거는 류마티스성 윤활막 연구로부터 온다. 보통은 NF- κ B가 불활성 세포질 복합체로서 존재하지만, 최근의 면역조직화학 연구는 NF- κ B가 핵 내에 존재하고, 그러므로 류마티스성 윤활막을 포함하는 세포 내에서 활성임을 보였다. 또한, NF- κ B는 TNF- α 또는 IL-1 β 와의 자극에 대한 반응으로 인간 윤활세포 내에서 활성화됨이 입증되었다. 이러한 분포는 상기 조직의 특징인 증가된 사이토카인 및 에이코사노이드 생산에 대한 근거 기전일 수 있다. 문헌[Roshak, A. K., et al., J. Biol. Chem., 271, 31496-31501(1996)] 참고. IKK- β 의 발현은 류마티스성

관절염 환자의 윤활막세포에서 입증되었고, 유전자 전달 연구는 이러한 세포 내에서 자극된 염증성 매개체 생산에서 IKK- β 의 중심적 역할을 증명하였다. 문헌[Aupperle et al. J. Immunology 1999, 163:427-433] 및 문헌[Aupperle et al. J. Immunology 2001; 166:2705-11] 참고. 더 최근에는, 우세-음성 IKK β 의 관절낭내 투여가 레트에서 항원보강제(adjuvant)-유도 관절염을 억제하는 것에 반해, 야생형 IKK- β 아데노바이러스 구조의 관절낭내 투여는 발의 부기를 유발함이 입증되었다. 문헌[Tak et al. Arthritis and Rheumatism 2001,44:1897-1907] 참고.

NF- κ B/Rel 및 I κ B 단백질 또한 증양 변환 및 전이에서 중요한 역할을 담당하는 듯하다. 패밀리 구성요소는 과발현, 유전자 증폭, 유전자 재배열 또는 전위의 결과로서 시험관 내 및 생체 내 세포 변환과 관련된다. 또한, 이들 단백질을 코딩하는 유전자의 재배열 및/또는 증폭은 몇몇 인간 림프 증양의 20 내지 25%에서 관찰된다. 또한, NF- κ B는 인간 증양에서 가장 일반적으로 결손되는 발암성 ras에 의해 활성화되고, NF- κ B 활성화의 방해는 ras 매개 세포 변환을 억제한다. 또한, 세포 자멸사의 조절에서 NF- κ B의 역할은 증양 세포 증식의 조절에서 상기 전사 인자의 역할을 강화하는 것으로 보고되었다. TNF, 이온화 방사선 및 DNA 손상제는 모두 몇몇 항-세포자멸 단백질의 상향조절된 발현으로 이어지는 NF- κ B의 활성화를 함이 입증되어 왔다. 역으로, NF- κ B의 억제는 몇몇 증양 세포 유형에서 이들 약제에 의한 세포자멸-길링을 증진함이 입증되어 왔다. 이것이 아마도 화학요법에 대한 증양 세포의 저항성의 주요 기전을 나타내는 것이므로, NF- κ B의 활성화의 억제제는 단독 약제 또는 부가요법으로서 유용한 화학요법제가 될 수 있다. 최근의 보고는 NF- κ B를 사이토카인-유도 근육 쇠약의 조절제뿐만 아니라 골격 세포 분화의 저해제로서 관련시키고(Guttridge et al. Science; 2000; 289: 2363-2365), 또한 NF- κ B의 잠재력을 신규 암 치료법으로서 뒷받침하였다.

몇몇 NF- κ B 저해제는 문헌[C. Wahl, et al. J. Clin. Invest. 101(5), 1163-1174(1998), R. W. Sullivan, et al. J. Med. Chem. 41, 413-419(1998), J. W. Pierce, et al. J. Biol. Chem. 272, 21096-21103(1997)]에 기술되어 있다.

해양 자연 생성물 히메니알디신(hymenialdisine)은 NF- κ B를 억제하는 것으로 공지되어 있다. 문헌[Roshak, A., et al., JPET, 283, 955-961(1997)]. 문헌[Breton, J. J and Chabot-Fletcher, M. C, JPET, 282, 459-466(1997)].

또한, IKK2의 아미노티오펜 저해제에 대해 특허[Callahan, et al., WO 2002030353]; 특허[Baxter, et al., WO 2001058890], 특허[Faull, et al., WO 2003010158]; 특허[Griffiths, et al., WO2003010163]; 특허[Fancelli, et al., WO 200198290]; IKK2의 이미다졸 저해제에 대해 특허[Callahan, et al., WO 200230423]; IKK2의 아닐리노페닐피리미딘 저해제에 대해 특허[Kois, et al., WO 2002046171]; IKK2의 β -카르볼린 저해제에 대해 특허[Ritzeler, et al., WO 2001068648], 특허[Ritzeler, et al., EP 1134221]; 특허[Nielsen, et al. DE 19807993]; 특허[Ritzeler, et al., EP 1209158]; IKK2의 인돌 저해제에 대해 특허[Ritzeler, et al., WO 2001030774]; IKK2의 벤즈이미다졸 저해제에 대해 특허[Ritzeler, et al., DE 19928424]; 특허[Ritzeler et al., WO 2001000610]; IKK2의 아미노피리딘 저해제에 대해 특허[Lowinger, et al., WO 2002024679]; 특허[Murata, et al., WO 2002024693]; 특허[Murata, et al., WO 2002044153]; IKK2의 피라졸라퀴나졸린 저해제에 대해 특허[Beaulieu, et al., WO 2002028860]; 특허[Burke et al., WO 2002060386], 특허[Burke, et al. US 20030022898]; IKK2의 퀴놀린 저해제에 대해 특허[Browner, et al., WO2002041843], 특허[Browner, et al., US 20020161004] 그리고 IKK2의 피리딜시아노구아니딘 저해제에 대해 특허[Bjorkling, et al., WO 2002094813], 특허[Binderup et al., WO 2002094322] 및 특허[Madsen, et al., WO 200294265]이 특허 출원되었다. 자연 생성물 스타우로스포르린(staurosporine), 퀘르세틴(quercetin), K252a 및 K252b는 IKK2 저해제임이 입증되었다(문헌[Peet, G. W. and Li, J. J. Biol. Chem., 274, 32655-32661(1999)] 및 문헌[Wisniewski, D., et al., Analytical Biochem. 274, 220-228(1999)] 참조). IKK2의 합성 저해제 또한 기술되어 왔고(문헌[Burke, et al. J. Biol. Chem., 278, 1450-1456(2003)] 참고), 문헌[Murata, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 13, 913-198(2003)]에는 IKK2 저해제가 기술되어 있다.

따라서, IKK2 활성을 억제하는 화합물을 제조하려는 시도가 있어 왔으며, 다수의 이러한 화합물이 당업계에 개시되어 왔다. 그러나, IKK2에 의해 매개되는 병리적 반응의 갯수의 관점에서, 여러가지 증상의 치료에 사용될 수 있는 IKK2의 저해제에 대한 요구가 계속되고 있다.

본 발명자들은 키나아제 활성, 특히 부적절한 IKK2 활성의 저해제인 신규 인돌 카르복사미드 화합물을 발견하였다. 따라서 이러한 인돌 카르복사미드 유도체는 부적절한 키나아제, 특히 부적절한 IKK2 활성과 관련된 장애의 치료, 특히 염증성 및 조직 회복 장애, 구체적으로 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 천식 및 COPD(만성 폐쇄성 폐질환); 골관절염, 골다공증 및 섬유성 질병; 건선, 아토피성 피부염 및 자외선(UV)-유도 피부 손상을 비롯한 피부병; 전신홍반루푸스, 다발성 경화증, 건선관절염, 강직척추염, 조직 및 장기 거부를 비롯한 자가면역질환, 알츠하이머병, 뇌졸중, 죽상동맥경화증, 재협착, 당뇨병, 사구체신염, 호지킨(Hodgkin)병을 비롯한 암, 악액질, 감염과 관련된 염증 및 후천성 면역결핍증(AIDS)을 비롯한 몇몇 바이러스성 감염, 성인성 호흡곤란증후군, 및 모세혈관확장성조화운동불능을 비롯한 IKK2 기전에 의해 매개된 질병 상태의 치료 및 예방에 유용하다.

<발명의 개요>

본 발명은 신규 인돌 카르복사미드 유도체에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 하기 화학식 I에 따른 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



식 중,

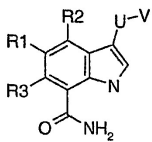
R1, R2, R3, U 및 V는 하기에 정의되었다.

본 발명의 화합물은 IKK2의 저해제이고, 류마티스성 관절염, 천식, 및 COPD(만성 폐쇄성 폐질환)와 같은 부적절한 IKK2 (IKK β 로도 공지됨) 활성화와 관련한 장애의 치료에 유용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 억제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 IKK2 활성 억제 방법 및 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 억제학적 조성물을 이용하여 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식 I에 따른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체에 관한 것이다:

<화학식 I>



식 중,

R1은 H, 할로젠, 또는 -YZ기이며;

R2는 H, 플루오로, 또는 클로로이며;

R3는 H, 플루오로, 또는 클로로이며;

Y는 결합, C₁-C₆ 알킬렌, C₂-C₆ 알케닐렌, 또는 C₂-C₆ 알키닐렌이며;

Z는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴은 할로; -CN; -N(Rb)SO₂Re; -N(Rb)C(O)Ra; -C(O)NRaRb; -C(O)NRfRg; -C(O)H; -SO₂Ri; -NRaRb; -SO₂NRaRb; -SO₂NRfRg; -ORc; -N(Rb)C(O)NRaRb; -N(Rb)C(O)NRfRg; -N(Rb)C(O)ORD; C₁-C₆ 알킬; -NRaRb, C₃-C₆ 시클로알킬, 페닐, -ORc, 헤테로시클로알킬, 및 OH, -C(O)NH₂, 또는 1 또는 2개의 C₁-C₆ 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬; C₁-C₆ 할로알킬; -NRaRb, C₃-C₆ 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클로알킬, 및 1 또는 2개의 C₁-C₆ 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 할로알킬; 헤테로시클로알킬; 및 1 또는 2개의 C₁-C₆ 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

U는 결합, C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알케닐렌이며;

V는 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 5원 내지 7원 헤테로시클로알킬, C_5-C_7 시클로알킬, 또는 C_5-C_7 시클로알케닐이며, 여기서 이들 각각은 $-N(Rb)S(O)_mR_4$, $-S(O)_mN(Rb)R_4$, 또는 $-S(O)_mR_4$ 로 치환되며;

m은 1 또는 2이며;

R_4 는 $-X-R_5$ 기이며;

X는 결합, C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, C_2-C_6 알키닐렌, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-헤테로시클로알킬, C_4-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌- C_4-C_7 시클로알킬, C_5-C_7 시클로알케닐, 또는 C_1-C_6 알킬렌- C_5-C_7 시클로알케닐이며;

R_5 는 $-NRaRb$, $-OR_j$, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로아릴은 할로; 헤테로아릴; 옥소; $-CN$; $-C(O)Ra$; $-N(Rb)SO_2Re$; $-N(Rb)C(O)Ra$; $-NRaRb$; $-C(O)NRaRb$; $-C(O)NRfRg$; $-SO_2NRaRb$; $-SO_2NRfRg$; $-ORc$; $-C(O)ORc$; $-N(Rb)C(O)NRaRb$; $-N(Rb)C(O)NRfRg$; $-N(Rb)C(O)ORd$; C_1-C_6 알킬; $-NRaRb$, $-ORc$, $-C(O)NRaRb$, $-C(O)Rc$, C_3-C_6 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 할로알킬; $-NRaRb$, $-ORc$, $-C(O)NRaRb$, C_3-C_6 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 할로알킬; 헤테로시클로알킬; C_1-C_6 알킬, 할로, $-ORc$, 할로알킬, CN , 및 $-SO_2Ri$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로시클로알킬; 페닐; 및 할로, $-ORc$, 할로알킬, $-CN$, 및 $-SO_2Ri$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Ra 는 H ; $-ORh$; C_2-C_6 알케닐; C_2-C_6 알키닐; C_1-C_6 알킬; 할로, $-CN$, $-C(O)NH_2$, $-NRkRk$, $-SO_2Ri$, $-N(Rb)SO_2Re$, $-C(O)ORb$, $-N(Rb)C(O)Rb$, $-ORc$, $-SRc$, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 헤테로시클로알킬, 페닐, 페놀릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; 페닐; 할로, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, NH_2 , 헤테로아릴, $-ORc$, 및 $-NRfRg$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐; 헤테로아릴; 할로, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, NH_2 , 헤테로아릴, $-ORc$, 및 $-NRfRg$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로아릴; C_3-C_7 시클로알킬; 할로, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, NH_2 , 헤테로아릴, $-ORc$, 및 $-NRfRg$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 및 할로, 옥소, C_1-C_6 알킬, $-CH_2C(O)Rb$, C_1-C_6 할로알킬, $-C(O)ORb$, NH_2 , 헤테로아릴, $-ORc$, 및 $NRfRg$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rb 는 H ; C_1-C_6 알킬; 1개의 $-ORc$ 로 치환된 C_1-C_6 알킬; 및 C_3-C_7 시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rc 는 H ; C_1-C_6 알킬; OH , C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 할로알킬; OH , C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 할로알킬; C_3-C_7 시클로알킬; 1 내지 3개의 C_1-C_3 알킬기로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 1 내지 3개의 C_1-C_3 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬; 아릴; 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 및 OH 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 아릴; 헤테로아릴; 및 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 및 OH 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rd는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이며, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 C_3-C_5 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며; 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 할로, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Re는 C_1-C_6 알킬; 페닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 및 NRaRb로 구성된 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; 페닐; 할로, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 ORh로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐; 헤테로아릴; 할로, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 -ORh로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로아릴; C_5-C_7 시클로알킬; 할로, C_1-C_6 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_5-C_7 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 및 할로, C_1-C_6 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

Rf 및 Rg는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 원자를 가지는 고리를 생성하고, 여기서 상기 고리는 1개의 추가적인 헤테로원자를 구성 원자로 임의로 함유하고, 상기 고리는 포화 또는 불포화이지만 방향족은 아니며, 상기 고리는 1 또는 2개의 C_1-C_3 알킬 치환기로 임의로 치환되며;

각 Rh는 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Ri는 C_1-C_3 알킬 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

Rj는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬은 히드록시; C_1-C_6 알콕시; $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$; 메틸티오; C_3-C_6 시클로알킬; 1개의 C_1-C_3 알킬기로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 1개의 C_1-C_3 알킬, 1개의 옥소기, 또는 1개의 4-플루오로벤질기로 치환된 헤테로시클로알킬; -NRkRk; 헤테로아릴; -NHC(O)CH₃; 및 $-S(O)_2Ri$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되며; 여기서 상기 페닐은 각각 C_1-C_3 알콕시, -NHC(O)CH₃, $-C(O)NH_2$, 할로, CF₃, $-S(O)_2Ri$, $-S(O)_2NHRi$, 히드록시, $-C_1-C_3$ -알킬-NRkRk, -NRkRk, C_1-C_3 알킬, 헤테로시클로알킬, 1개의 $-C(O)CH_3$ 기로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Rk는 H, C_1-C_6 알킬, 1 또는 2개의 히드록실기로 치환된 C_1-C_6 알킬, 페닐, 및 1개의 C_1-C_3 알킬기로 치환된 페닐로부터 독립적으로 선택된다.

본 발명의 한 실시양태는

Z가 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴은 할로; -CN; -N(Rb)SO₂Re; -N(Rb)C(O)Ra; $-C(O)NRaRb$; $-C(O)NRfRg$; $-C(O)H$; -SO₂Ri; -NRaRb; -SO₂NRaRb; -SO₂NRfRg; -ORc; -N(Rb)C(O)NRaRb; -N(Rb)C(O)NRfRg; -N(Rb)C(O)ORD; C_1-C_6 알킬; -NRaRb, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, -ORc, 헤테로시클로알킬, 및 1 또는 2개의 C_1-C_6 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 할로알킬; -NRaRb, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클로알킬, 및 1 또는 2개의 C_1-C_6 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 할로알킬; 헤테로시클로알킬; 및 1 또는 2개의 C_1-C_6 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Ra는 H; C_2-C_6 알케닐; C_2-C_6 알키닐; C_1-C_6 알킬; 할로, -CN, $-C(O)NH_2$, -NRkRk, -SO₂Ri, -N(Rb)SO₂Re, $-C(O)ORb$, -N(Rb)C(O)Rb, -ORc, -SRc, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 헤테로시클로알킬, 페닐, 페놀릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; 페닐; 할로, 옥소, C_1-C_6 알킬,

C_1-C_6 할로알킬, NH_2 , 헤테로아릴, $-ORc$, 및 $-NRfRg$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐; 헤테로아릴; 할로, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, NH_2 , 헤테로아릴, $-ORc$, 및 $-NRfRg$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로아릴; C_3-C_7 시클로알킬; 할로, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, NH_2 , 헤테로아릴, $-ORc$, 및 $-NRfRg$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 및 할로, 옥소, C_1-C_6 알킬, $-CH_2C(O)Rb$, C_1-C_6 할로알킬, $-C(O)ORb$, NH_2 , 헤테로아릴, $-ORc$ 및 $NRfRg$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

Rj 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬은 히드록시; 메틸티오; C_3-C_6 시클로알킬; 1개의 C_1-C_3 알킬기로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 1개의 C_1-C_3 알킬기, 1개의 옥소기, 또는 1개의 4-플루오로벤질기로 치환된 헤테로시클로알킬; $-NRkRk$; 헤테로아릴; $-NHC(O)CH_3$; 및 $-S(O)_2Ri$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 페닐은 C_1-C_3 알콕시, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, 할로, CF_3 , $-S(O)_2Ri$, $-S(O)_2NHRi$, 히드록시, $-C_1-C_3$ -알킬- $-NRkRk$, $-NRkRk$, C_1-C_3 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 1개의 $-C(O)CH_3$ 기로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 화학식 I에 따른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체이다.

본 발명의 또다른 실시양태는

$R1$ 이 $-YZ$ 기이며;

Y 는 결합이며;

Z 는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 할로; 시아노; $-N(Rb)SO_2Re$; $-N(Rb)C(O)Ra$; C_1-C_6 알킬; 및 $-NRaRb$, $-ORc$, 헤테로시클로알킬, 및 1개의 C_1-C_3 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되며;

$R2$ 는 H이며;

$R3$ 는 H이며;

U 는 결합이며;

V 는 각각 $-N(Rb)S(O)_mR4$, $-S(O)_mN(Rb)R4$, 또는 $-S(O)_mR4$ 로 치환된 페닐 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며;

m 은 1 또는 2이며;

$R4$ 는 $X-R5$ 기이며;

X 는 결합, C_1-C_6 알킬렌, 헤테로아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로시클로알킬이며;

$R5$ 는 $NRaRb$, ORj , 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 할로; $-C(O)Ra$; $-NRaRb$; 헤테로시클로알킬; 1개의 C_1-C_6 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬; 페닐; C_1-C_6 알킬; $-ORc$, $-C(O)Rc$, $-C(O)NRaRb$, 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; 헤테로아릴; 옥소; $N(Rb)C(O)Ra$; $-ORc$; $-C(O)NRaRb$; 및 $-C(O)ORc$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Ra는 H; 헤테로시클로알킬; 1개의 -C(O)ORb기로 치환된 헤테로시클로알킬; C₂-C₆ 알킬닐; 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬; C₃-C₆ 시클로알킬; 1개의 -ORc기로 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬; 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬은 할로, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, -ORc, N(Rb)SO₂Re, -N(Rk)₂, C₃-C₇ 시클로알킬, 페닐, 및 페놀릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Rb는 H, C₁-C₆ 알킬, 및 1개의 -ORc기로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rc는 H, C₁-C₆ 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Re는 C₁-C₆ 알킬, 페닐, 및 C₁-C₆ 알킬기로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Ri는 C₁-C₃ 알킬 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

Rj는 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬은 히드록시; 메틸티오; C₃-C₆ 시클로알킬; 1개의 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 C₃-C₆ 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 1개의 C₁-C₃ 알킬, 1개의 옥소기, 또는 1개의 4-플루오로벤질기로 치환된 헤테로시클로알킬; -NRkRk; 헤테로아릴; -NHC(O)CH₃; 및 -S(O)₂Ri로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되며; 여기서 상기 페닐은 C₁-C₃ 알콕시, -NHC(O)CH₃, -C(O)NH₂, 할로, CF₃, -S(O)₂Ri, -S(O)₂NHRi, 히드록시, -C₁-C₃-알킬-NRkRk, -NRkRk, C₁-C₃ 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 1개의 -C(O)CH₃기로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Rk는 H, C₁-C₆ 알킬로 구성된 기로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I에 따른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체이다.

본 발명의 또다른 실시양태는

R1이 -YZ기이며;

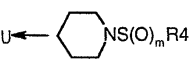
Y는 결합이며;

Z는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 할로; 시아노; -N(Rb)SO₂Re; -N(Rb)C(O)Ra; C₁-C₆ 알킬; 및 -NRaRb, -ORc, 헤테로시클로알킬, 및 1개의 OH, -C(O)NH₂, 또는 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되며;

R2는 H이며;

R3는 H이며;

U는 결합이며;

V는  이며;

m은 2이며;

R4는 -X-R5기이며;

X는 결합 또는 C_1-C_6 알킬렌이며;

R5는 $-NRaRb$, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 할로; $-C(O)Ra$; $-NRaRb$; 헤테로시클로알킬; 1개의 C_1-C_6 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬; 페닐; C_1-C_6 알킬; $-ORc$, $-C(O)Rc$, $-C(O)NRaRb$, 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; 헤테로아릴; 옥소; $N(Rb)C(O)Ra$; $-ORc$; $-C(O)NRaRb$; 및 $-C(O)ORc$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Ra는 H; $-ORh$; 헤테로시클로알킬; 1개의 $-C(O)ORb$ 기로 치환된 헤테로시클로알킬; C_2-C_6 알킬; 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_3-C_6 시클로알킬; 1개의 $-ORc$ 기로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬; 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬은 할로, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $-ORc$, $N(Rb)SO_2Re$, $-N(Rk)_2$, C_3-C_7 시클로알킬, 페닐, 및 페놀릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Rb는 H, C_1-C_6 알킬, 1개의 $-ORc$ 기로 치환된 C_1-C_6 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rc는 H, C_1-C_6 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Re는 C_1-C_6 알킬, 페닐, 및 1개의 C_1-C_6 알킬기로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rh는 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rk는 H, 및 C_1-C_6 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I에 따른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체이다.

본 발명의 또다른 실시양태는

R1이 $-YZ$ 기이며;

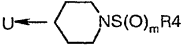
Y는 결합이며;

Z는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 할로; 시아노; $-N(Rb)SO_2Re$; $-N(Rb)C(O)Ra$; C_1-C_6 알킬; 및 $-NRaRb$, $-ORc$, 헤테로시클로알킬, 및 1개의 C_1-C_3 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되며;

R2는 H이며;

R3는 H이며;

U는 결합이며;

V는 이며;

m은 2이며;

R4는 $-X-R5$ 기이며;

X는 결합 또는 C_1-C_6 알킬렌이며;

R5는 -NRaRb, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 할로; -C(O)Ra; -NRaRb; 헤테로시클로알킬; 1개의 C₁-C₆ 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬; 페닐; C₁-C₆ 알킬; -ORc, -C(O)Rc, -C(O)NRaRb, 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 헤테로아릴; 옥소; N(Rb)C(O)Ra; -ORc; -C(O)NRaRb; 및 -C(O)ORc로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Ra는 H; 헤테로시클로알킬; 1개의 -C(O)ORb기로 치환된 헤테로시클로알킬; C₂-C₆ 알킬; 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬; C₃-C₆ 시클로알킬; 1개의 -ORc기로 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬; 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬은 할로, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, -ORc, N(Rb)SO₂Re, -N(Rk)₂, C₃-C₇ 시클로알킬, 페닐, 및 페놀릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Rb는 H, C₁-C₆ 알킬, 및 1개의 -ORc기로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rc는 H, C₁-C₆ 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Re는 C₁-C₆ 알킬, 페닐, 및 1개의 C₁-C₆ 알킬기로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rh는 H, C₁-C₆ 알킬, 및 C₁-C₆ 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rk는 H, 및 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I에 따른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체이다.

본 발명의 또다른 실시양태는

R1이 -YZ기이며;

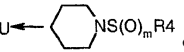
Y는 결합이며;

Z는 페닐이며;

R2는 H이며;

R3는 H이며;

U는 결합이며;

V는  이며;

m은 2이며;

R4는 X-R5기이며;

X는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬렌이며;

R5는 -ORj이며;

각 Ri는 C₁-C₃ 알킬 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

Rj는 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬은 히드록시; C₁-C₆ 알콕시; -OCH₂CH₂N(CH₃)₂; 메틸티오; C₃-C₆ 시클로알킬; 1개의 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 C₃-C₆ 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 1개의 C₁-C₃ 알킬, 1개의 옥소기, 또는 1개의 4-플루오로벤질기로 치환된 헤테로시클로알킬; -NRkRk; 헤테로아릴; -NHC(O)CH₃; 및 -S(O)₂Ri로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 상기 페닐은 C₁-C₃ 알콕시, -NHC(O)CH₃, -C(O)NH₂, 할로, CF₃, -S(O)₂Ri, -S(O)₂NHRi, 히드록시, -C₁-C₃-알킬-NRkRk, -NRkRk, C₁-C₃ 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 1개의 -C(O)CH₃기로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Rk는 H; C₁-C₆ 알킬; 1 또는 2개의 히드록실기로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 페닐; 및 1개의 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 페닐로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I에 따른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체이다.

본 발명의 또다른 실시양태는

R1이 -YZ기이며;

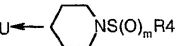
Y는 결합이며;

Z는 페닐이며;

R2는 H이며;

R3는 H이며;

U는 결합이며;

V는 이며;

m은 2이며;

R4는 X-R5기이며;

X는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬렌이며;

R5는 -ORj이며;

각 Ri는 C₁-C₃ 알킬 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

Rj는 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬은 히드록시; 메틸티오; C₃-C₆ 시클로알킬; 1개의 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 C₃-C₆ 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 1개의 C₁-C₃ 알킬, 1개의 옥소기, 또는 1개의 4-플루오로벤질기로 치환된 헤테로시클로알킬; -NRkRk; 헤테로아릴; -NHC(O)CH₃; 및 -S(O)₂Ri로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 상기 페닐은 C₁-C₃ 알콕시, -NHC(O)CH₃, -C(O)NH₂, 할로, CF₃, -S(O)₂Ri, -S(O)₂NHRi, 히드록시, -C₁-C₃-알킬-NRkRk, -NRkRk, C₁-C₃ 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 1개의 -C(O)CH₃기로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Rk는 H; C₁-C₆ 알킬; 1 또는 2개의 히드록실기로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 페닐; 및 1개의 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 페닐로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I에 따른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체이다.

본 발명의 또다른 실시양태는

- 3-{1-[(2-아미노에틸)술폰닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(디메틸아미노)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-(1-{[3-(1-피페리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(2-메틸-1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(시클로헥틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(4-히드록시-1-피페리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(시클로헥틸아미노)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(1-피롤리디닐)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(디메틸아미노)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(시클로헥틸아미노)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(4-히드록시-1-피페리디닐)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-히드록시에틸)술폰닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(5-클로로-2-티에닐)-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(메틸아미노)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-(1-{[2-(1-피페리디닐)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(4-메틸-1-피페라지닐)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[2-(디메틸아미노)에틸](메틸)아미노)에틸]술폰닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(4-모르폴리닐)에틸]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 3-[1-({2-[3-(2-히드록시에틸)-1-피페라지닐]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{2-(시클로펜틸아미노)에틸}술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{2-(시클로부틸아미노)에틸}술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-[1-({2-[(페닐메틸)아미노]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-(1-{{2-(1-피롤리디닐)에틸}술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{2-(4-히드록시-1-피페리디닐)에틸}술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[[3-(디메틸아미노)프로필](메틸)아미노]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{2-(1,4'-비피페리딘-1'-일)에틸}술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{2-(디에틸아미노)에틸}술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-(1-{{2-(2-페닐-1-피롤리디닐)에틸}술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{2-(헥사히드로-1H-아제핀-1-일)에틸}술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(시클로헥실메틸)아미노]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[2-{{2-히드록시-1-(히드록시메틸)에틸}아미노}에틸}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{2-(에틸아미노)에틸}술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[에틸(메틸)아미노]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(2-히드록시에틸)아미노]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[2-{{(2S)-2-히드록시프로필}아미노}에틸}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[2-{{(1S)-2-히드록시-1-메틸에틸}아미노}에틸}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[2-{{(1R)-2-히드록시-1-메틸에틸}아미노}에틸}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[4-(4-모르폴리닐)-1-피페리디닐]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[2-{{2-(디메틸아미노)에틸}아미노}에틸}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{2-(4-메틸-1,4'-비피페리딘-1'-일)에틸}술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[4-(4-메틸-1-피페라지닐)-1-피페리디닐]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[2-{{2-(메틸옥시)에틸}아미노}에틸}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[2-{{3-(4-모르폴리닐)프로필}아미노}에틸}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 3-(1-({2-(4-아세틸-1-피페라지닐)에틸}술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[4-(2-히드록시에틸)-1-피페라지닐]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(2-[(4-메틸페닐)술포닐]아미노}에틸)아미노}에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-[(2-(4-모르폴리닐)에틸)아미노}에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-({메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{4-[2-옥소-2-(1-피롤리디닐)에틸]-1-피페라지닐}에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{2-[(디메틸아미노)카르보닐]-1-피롤리디닐}에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(2S)-2-(히드록시메틸)-1-피롤리디닐]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(2S)-2-(아미노카르보닐)-1-피롤리디닐]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[5-(히드록시메틸)-2-티에닐]-3-(1-({3-(1-피롤리디닐)프로필}술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[5-(1-피롤리디닐메틸)-2-티에닐]-3-(1-({3-(1-피롤리디닐)프로필}술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-{5-[(메틸아미노)메틸]-2-티에닐}-3-(1-({3-(4-모르폴리닐)프로필}술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-{5-[(에틸아미노)메틸]-2-티에닐}-3-(1-({3-(4-모르폴리닐)프로필}술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[비스(1-메틸에틸)아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-({2-(메틸옥시)에틸}술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(2S,5S)-2,5-디메틸-1-피롤리디닐]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-({3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로필}술포닐)-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-({3-(4-히드록시-1-피페리디닐)프로필}술포닐)-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-({3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로필}술포닐)-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-({3-(4-모르폴리닐)프로필}술포닐)-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-({3-(4-모르폴리닐)프로필}술포닐)-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(4-플루오로페닐)-3-(1-({3-(1-피롤리디닐)프로필}술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-[3-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-[4-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(4-메틸페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[4-(아세틸아미노)페닐]-3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-{4-[(메틸술폰닐)아미노]페닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-[3-(메틸술폰닐)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-(히드록시메틸)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(4-메틸페닐)-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[4-(아세틸아미노)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-{4-[(메틸술폰닐)아미노]페닐}-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(1H-피라졸-4-일)-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-(메틸술폰닐)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[4-(히드록시메틸)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-{3-[(에틸아미노)메틸]페닐}-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-{3-[(메틸아미노)메틸]페닐}-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-{[(1-메틸에틸)아미노]메틸}페닐)-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[(2S)-2-히드록시프로필]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-{3-[(시클로펜틸아미노)메틸]페닐}-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[(1S)-2-히드록시-1-메틸에틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-{3-[(에틸아미노)메틸]페닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-[3-({[(1S)-2-히드록시-1-메틸에틸]아미노}메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-[3-({[(2S)-2-히드록시프로필]아미노}메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-[4-(1-피페리디닐메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-[4-(4-모르폴리닐메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-[4-(1-피롤리디닐메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(시클로헥실아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-[3-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(시클로헥실아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(4-메틸페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(시클로헥실아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(3,4-디플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-클로로페닐)-3-(1-{[3-(시클로헥실아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(시클로헥실아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-(4-에틸페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(시클로헥실아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-[4-(디메틸아미노)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

1,1-디메틸에틸 4-{[3-({[4-(7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]-1-피페리디닐)술폰닐]프로필]아미노}-1-피페리딘카르복실레이트;

5-페닐-3-(1-{[3-(4-피페리디닐아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-{1-[3-({[(2R)-테트라히드로-2-푸라닐메틸]아미노}프로필)술폰닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(시클로헥실아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-({3-[3-(디메틸아미노)프로필](메틸)아미노}프로필)술폰닐]-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-({3-[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]프로필)술폰닐]-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(4-히드록시-1-피페리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(1,4'-비피페리딘-1'-일)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-[1-({3-[4-(페닐메틸)-1-피페리디닐]프로필)술폰닐]-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(옥타히드로-1(2H)-퀴놀리닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(헥사히드로-1H-아제핀-1-일)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(4-{2-[(1-메틸에틸)아미노]-2-옥소에틸}-1-피페라지닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(2-에틸-1-피페리디닐)프로필]술폰닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(2-메틸-1-피롤리디닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-[1-([3-(2-(2-티에닐)-1-피롤리디닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(3-히드록시-1-피롤리디닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(4-히드록시-4-페닐-1-피페리디닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(3-히드록시-1-피페리디닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-([3-[(2R)-2-(아미노카르보닐)-1-피롤리디닐]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-([3-[(2S)-2-(히드록시메틸)-1-피롤리디닐]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-([3-[(2-히드록시에틸)(1-메틸에틸)아미노]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-([3-[메틸(2-프로판-1-일)아미노]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-(1-([3-(1,3-티아졸리딘-3-일)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-[1-([3-(2-(1,3-티아졸-2-일)-1-피롤리디닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-([3-[(2-푸라닐메틸)(메틸)아미노]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(2-메틸-1-아지리디닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-([3-[에틸(1-메틸에틸)아미노]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-{1-[3-{에틸[2-(메틸옥시)에틸]아미노}프로필]술포닐}-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(디에틸아미노)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-([3-[[2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)에틸](메틸)아미노]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(3-아미노-1-피롤리디닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-([3-[에틸(메틸)아미노]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-{1-[3-{비스[2-(메틸옥시)에틸]아미노}프로필]술포닐}-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(2,6-디메틸-4-모르폴리닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-([3-(2-(히드록시메틸)-1-피페리디닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-([3-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-{1-[3-[(2S)-2-[(메틸옥시)메틸]-1-피롤리디닐]프로필]술포닐}-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 3-[1-({3-[메틸(1-메틸에틸)아미노}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-{{(1S)-1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필}아미노}프로필}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(2-히드록시-1-메틸에틸)아미노}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-{{2-(디메틸아미노)에틸}아미노}프로필}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(2-히드록시프로필)아미노}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-{{1-메틸-2-(메틸옥시)에틸}아미노}프로필}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(2-히드록시에틸)아미노}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(2-히드록시부틸)아미노}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-{{2-(4-모르폴리닐)에틸}아미노}프로필}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-{{(2R)-2-히드록시프로필}아미노}프로필}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-{{(1R)-1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필}아미노}프로필}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-{{(1S)-1-(히드록시메틸)프로필}아미노}프로필}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{3-(시클로헥실아미노}프로필}술포닐)-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(4-메틸페닐)옥시}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{{3-(메틸옥시)프로필}술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-(1-{{3-(페닐옥시)프로필}술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-{1-[3-{{2-(트리플루오로메틸)페닐}옥시}프로필}술포닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(4-히드록시부틸)옥시}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(시클로프로필메틸)옥시}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(2-히드록시-1-메틸프로필)옥시}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(시클로부틸메틸)옥시}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-[1-({3-[(테트라히드로-3-푸라닐메틸)옥시}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-{{4-(아세틸아미노)페닐}옥시}프로필}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-{{4-(메틸옥시)페닐}옥시}프로필}술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 3-{1-[(3-{[2-(메틸옥시)페닐]옥시}프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(4-플루오로페닐)옥시]프로필)술포닐]-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-{1-[(3-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]옥시}프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[3-(메틸옥시)페닐]옥시}프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-히드록시프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(에틸옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(에틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-{3-[(메틸아미노)메틸]페닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-{1-[(2-{[2-(1-피페리디닐)에틸]옥시}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-({[(2S)-1-메틸-2-피롤리디닐]메틸}옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{[2-(2-옥소-1-피롤리디닐)에틸]옥시}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-({2-[비스(1-메틸에틸)아미노]에틸}옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{[2-(4-모르폴리닐)에틸]옥시}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{[2-(헥사히드로-1H-아제핀-1-일)에틸]옥시}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{[2-(디에틸아미노)에틸]옥시}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(2-{4-[(4-플루오로페닐)메틸]-1-피페라지닐}에틸)옥시]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-({2-[에틸(3-메틸페닐)아미노]에틸}옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-({2-[비스(2-히드록시프로필)아미노]에틸}옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{[2-(아세틸아미노)에틸]옥시}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-({2-[(1-메틸에틸)옥시]에틸}옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(2-푸라닐메틸)옥시]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(3-푸라닐메틸)옥시]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-{[2-(메틸티오)에틸]옥시}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-{1-[(2-{[2-(3-티에닐)에틸]옥시}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 3-{1-[(2-[(2-메틸시클로프로필)메틸]옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-[(2-(에틸옥시)에틸]옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)옥시]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[(2-메틸프로필)옥시]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-(1-[(2-(프로필옥시)에틸]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-[1-((2-[(2,2,2-트리플루오로에틸)옥시]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-[1-((2-[(테트라히드로-3-푸라닐메틸)옥시]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-[(2-(메틸술포닐)에틸]옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-[(2-[(2S)-5-옥소-2-피롤리디닐]메틸]옥시)에틸]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-[(3-(디메틸아미노)프로필)옥시]에틸]술포닐}-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[(시클로프로필메틸)옥시]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[(시클로펜틸메틸)옥시]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[(1-메틸에틸)옥시]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[(2-[(2-(디메틸아미노)에틸]옥시)에틸]옥시)에틸]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-[(1S,3S)-3-히드록시-1-메틸부틸]옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[(4-히드록시부틸)옥시]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2-[(1R,3R)-3-히드록시-1-메틸부틸]옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[(2-히드록시-1-메틸프로필)옥시]에틸]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-{1-[(2-[(2-(2-티에닐)에틸]옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-{1-[(2-[(2-(1-피롤리디닐)에틸]옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-[(3-(디메틸아미노)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-(3-[(1-메틸에틸)아미노]메틸)페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[(메틸옥시)아미노]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[히드록시(메틸)아미노]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-((2-[메틸(메틸옥시)아미노]에틸)술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 3-[1-({2-[(에틸옥시)아미노]에틸}술폰일)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(메틸옥시)아미노]프로필}술폰일)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[히드록시(메틸)아미노]프로필}술폰일)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[메틸(메틸옥시)아미노]프로필}술폰일)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(에틸옥시)아미노]프로필}술폰일)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-{3-[(메틸아미노)메틸]페닐}-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-{3-[(에틸아미노)메틸]페닐}-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(3-{[(1-메틸에틸)아미노]메틸}페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-{3-[(프로필아미노)메틸]페닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[3-({[(2R)-2-히드록시프로필]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[3-({[(2S)-2-히드록시프로필]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(3-{[(시클로프로필메틸)아미노]메틸}페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[3-({[2-(메틸옥시)에틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[3-({[(2R)-2-메틸부틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(3-{[(2,2-디메틸프로필)아미노]메틸}페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[3-({[3-(메틸옥시)프로필]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[3-({[2-(에틸옥시)에틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-(3-{[(테트라히드로-2-푸라닐메틸)아미노]메틸}페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-[3-({[(2R)-테트라히드로-2-푸라닐메틸]아미노}메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[3-({[(1S)-1,2-디메틸프로필]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[1-메틸-2-(메틸옥시)에틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-[3-({[(1S)-1,2,2-트리메틸프로필]아미노}메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-{3-([1-[(메틸옥시)메틸]프로필]아미노}메틸)페닐}-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[(5-메틸-2-푸라닐)메틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-{[(2-히드록시-1-메틸에틸]아미노}메틸)페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-{[(1,1-디메틸프로필]아미노}메틸)페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-{[(4-히드록시부틸]아미노}메틸)페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-(3-{[(4-피리디닐메틸]아미노}메틸)페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-(3-{[(2-피리디닐메틸]아미노}메틸)페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-[3-({[3-(1-피롤리디닐)프로필]아미노}메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-[3-({[2-(1-피페리디닐)에틸]아미노}메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-[3-({[3-(4-모르폴리닐)프로필]아미노}메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[(1S)-1-시클로헥실에틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-(3-{[메틸(2-프로펜-1-일)아미노}메틸)페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-{[(3R)-3-히드록시-1-피롤리디닐]메틸}페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-{[(2-히드록시에틸)(프로필]아미노}메틸)페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-{3-[(2-프로필-1-피롤리디닐)메틸]페닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 5-(3-{[2-(1-메틸에틸)-1-피롤리딘]메틸}페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리딘)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-{3-[(3,5-디메틸-1-피페리딘)메틸]페닐}-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리딘)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(3-{[(2S)-2-(아미노카르보닐)-1-피롤리딘]메틸}페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리딘)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(3-{[(1,1-디메틸에틸)아미노]메틸}페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리딘)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(3-{[(메틸아미노)메틸]페닐}-3-(1-{[2-(메틸옥시)에틸]술포닐}-4-피페리딘)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(3-{[(1,1-디메틸프로필)아미노]메틸}페닐)-3-(1-{[2-(메틸옥시)에틸]술포닐}-4-피페리딘)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리딘)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(에틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리딘)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(에틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리딘)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-히드록시프로필)술포닐]-4-피페리딘}-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리딘)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)술포닐]-4-피페리딘}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-[1-(2-티에닐술포닐)-4-피페리딘]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(5-클로로-2-티에닐)술포닐]-4-피페리딘}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[5-(3-이속사졸릴)-3-티에닐]술포닐}-4-피페리딘)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-{1-[(5-{[(페닐메틸)아미노]메틸}-2-티에닐)술포닐]-4-피페리딘}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(아세틸아미노)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일]술포닐}-4-피페리딘)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(5-클로로-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐]-4-피페리딘}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(4-클로로-2,1,3-벤조사디아졸-5-일)술포닐]-4-피페리딘}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-일)술포닐]-4-피페리딘}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-{1-[(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐]-4-피페리딘}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3,5-디메틸-4-이속사졸릴)술포닐]-4-피페리딘}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-일)술포닐]-4-피페리딘}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)술포닐]-4-피페리딘}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 3-{1-[(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-[5-(1-피롤리디닐메틸)-3-티에닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(5-{[(2,2-디메틸프로필)아미노]메틸}-3-티에닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(3-에틸페닐)옥시]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(3-메틸페닐)옥시]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[4-(에틸옥시)페닐]옥시}프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[4-(아미노카르보닐)페닐]옥시}프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[2-(아세틸아미노)-5-메틸페닐]옥시}프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[2-플루오로-6-(메틸옥시)페닐]옥시}프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]옥시}프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-({2-[(디메틸아미노)메틸]페닐}옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(3-플루오로페닐)옥시]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[3-(아세틸아미노)페닐]옥시}프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(2-플루오로페닐)옥시]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[3-(디메틸아미노)페닐]옥시}프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(2,6-디플루오로페닐)옥시]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[2-(아세틸아미노)페닐]옥시}프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[3-(디에틸아미노)페닐]옥시}프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(1,3-벤조디옥솔-5-일옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-(1-{[3-({3-[(페닐아미노)술포닐]페닐}옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[4-(4-아세틸-1-피페라지닐)페닐]옥시}프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(4-히드록시페닐)옥시]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[2-(아세틸아미노)-4-메틸페닐]옥시}프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[(3-{[2-(메틸술포닐)페닐]옥시}프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-{1-[(3-{[3-(1-피페리디닐)페닐]옥시}프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-({3-[(2-히드록시페닐)옥시]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-({3-[(3-히드록시페닐)옥시]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-{1-[(3-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]옥시}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-(1-피롤리디닐메틸)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-(4-모르폴리닐메틸)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-(1-피페리디닐메틸)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-[1-(3-티에닐술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-{1-[(4-메틸-2-티에닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-{1-[(5-메틸-티에닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-(1-벤조티엔-3-일술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

메틸 5-({4-[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]-1-피페리디닐}술포닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트; 또는

메틸 5-({4-[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]-1-피페리디닐}술포닐)-2-메틸-3-푸란카르복실레이트

인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 또다른 실시양태는

3-{1-[(2-아미노에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(디메틸아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(2-메틸-1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(시클로펜틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(4-히드록시-1-피페리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(시클로헥틸아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(1-피롤리디닐)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(디메틸아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(시클로헥틸아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(4-히드록시-1-피페리디닐)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-{1-[(2-히드록시에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(5-클로로-2-티에닐)-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(메틸아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-(1-{[2-(1-피페리디닐)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(4-메틸-1-피페라지닐)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(4-모르폴리닐)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-(1-{[2-(1-피롤리디닐)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(4-히드록시-1-피페리디닐)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-({2-[3-(디메틸아미노)프로필](메틸)아미노}에틸)술포닐]-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(1,4'-비피페리딘-1'-일)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(디에틸아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(헥사히드로-1H-아제핀-1-일)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(에틸아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-({2-[에틸(메틸)아미노]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-({2-[(2-히드록시에틸)아미노]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-{1-[(2-{[(2S)-2-히드록시프로필]아미노}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-{1-[(2-{[(1S)-2-히드록시-1-메틸에틸]아미노}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(4-아세틸-1-피페라지닐)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-({2-[4-(2-히드록시에틸)-1-피페라지닐]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-{1-[(2-{메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-{1-[(2-{4-[2-옥소-2-(1-피롤리디닐)에틸]-1-피페라지닐]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 3-{1-[(2-{2-[(디메틸아미노)카르보닐]-1-피롤리디닐}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(2S)-2-(히드록시메틸)-1-피롤리디닐}에틸)술포닐]-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({2-[(2S)-2-(아미노카르보닐)-1-피롤리디닐}에틸)술포닐]-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[5-(히드록시메틸)-2-티에닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[5-(1-피롤리디닐메틸)-2-티에닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[비스(1-메틸에틸)아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[2-(메틸옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(2S,5S)-2,5-디메틸-1-피롤리디닐]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(4-히드록시-1-피페리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(4-플루오로페닐)-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-[3-(히드록시메틸)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(4-메틸페닐)-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[[3-(디메틸아미노)프로필](메틸)아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(1,4'-비피페리딘-1'-일)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(헥사히드로-1H-아제핀-1-일)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(4-{2-[(1-메틸에틸)아미노]-2-옥소에틸}-1-피페라지닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-{[3-(3-히드록시-1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-({3-[(2S)-2-(히드록시메틸)-1-피롤리디닐]프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

- 3-(1-([3-(디에틸아미노)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-([3-([2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)에틸](메틸)아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-([3-[2-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-([3-[(1S)-1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필]아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-([3-([2-히드록시-1-메틸에틸]아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-([3-([2-(디메틸아미노)에틸]아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-([3-([3-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실]아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-([3-([2-히드록시프로필]아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-([3-([1-메틸-2-(메틸옥시)에틸]아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-([3-([2-히드록시부틸]아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-([3-[(2R)-2-히드록시프로필]아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-([3-[(1R)-1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필]아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-([3-[(1S)-1-(히드록시메틸)프로필]아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-([3-(시클로헥실아미노)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-{1-[3-히드록시프로필]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-([2-(에틸옥시)에틸]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-([3-(에틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-[1-([2-([4-히드록시부틸]옥시)에틸]술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-페닐-3-{1-[2-([2-(1-피롤리디닐)에틸]옥시)에틸]술포닐)-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-{3-([3-(메틸아미노)메틸]페닐)-3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-{3-([3-(에틸아미노)메틸]페닐)-3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 5-(3-([3-([1-메틸에틸]아미노)메틸]페닐)-3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;
- 3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-{3-([3-(프로필아미노)메틸]페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[(2S)-2-히드록시프로필]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-({[시클로프로필메틸]아미노}메틸)페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[2-(메틸옥시)에틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-({[(2,2-디메틸프로필)아미노}메틸)페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[3-(메틸옥시)프로필]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[2-(에틸옥시)에틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-({[(테트라히드로-2-푸라닐메틸)아미노}메틸)페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-[3-({[(2R)-테트라히드로-2-푸라닐메틸]아미노}메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[(1S)-1,2-디메틸프로필]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[1-메틸-2-(메틸옥시)에틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-[3-({[(1S)-1,2,2-트리메틸프로필]아미노}메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-[3-({[(5-메틸-2-푸라닐)메틸]아미노}메틸)페닐]-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-({[(4-히드록시부틸)아미노}메틸)페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-({[(4-피리디닐메틸)아미노}메틸)페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-({[(2-피리디닐메틸)아미노}메틸)페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-({[메틸(2-프로펜-1-일)아미노}메틸)페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-({[(3R)-3-히드록시-1-피롤리디닐]메틸)페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(에틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드; 또는

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드

인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 또다른 실시양태는

3-{1-[2-(아미노에틸)술폰일]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(디메틸아미노)에틸]술폰일}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-(1-{[2-(1-피롤리디닐)에틸]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[2-(메틸옥시)에틸]술폰일}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-[1-({3-[(2S,5S)-2,5-디메틸-1-피롤리디닐]프로필}술폰일)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(디에틸아미노)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-(3-{[(2,2-디메틸프로필)아미노]메틸}페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드; 또는

3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드

인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 또다른 실시양태는 하기 화학식 Ia에 따른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체이다.



식 중,

R₁은 H, 할로젠, 또는 -YZ기이며;

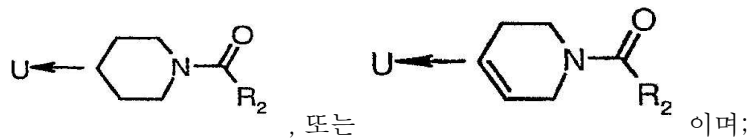
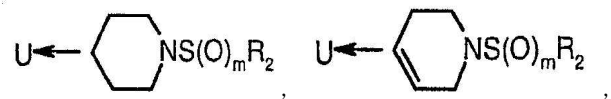
Y는 결합, C₁-C₆ 알킬렌, C₂-C₆ 알케닐렌, 또는 C₂-C₆ 알키닐렌이며;

Z는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴은 할로; CN; N(Rb)SO₂Re; N(Rb)C(O)Ra; C(O)NRaRb; C(O)NRfRg; SO₂NRaRb; SO₂NRfRg; ORc; N(Rb)C(O)NRaRb; N(Rb)C(O)NRfRg; N(Rb)C(O)ORd; C₁-C₆ 알킬; NRaRb, C₃-C₆ 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클로알킬, 및 1 또는 2개의 C₁-C₆ 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬; C₁-C₆ 할로알킬; NRaRb, C₃-C₆ 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클로알킬, 및 1 또는 2개의 C₁-C₆ 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 할로알킬; 헤테로시클로알킬; 및 1 또는 2개의 C₁-C₆ 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

U는 결합, C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₂-C₆ 알케닐렌이며;

V는 각각 N(Rb)S(O)_mR₂로 치환된 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 5원 내지 7원 헤테로시클로알킬, C₅-C₇ 시클로알킬,

또는 C₅-C₇ 시클로알케닐이거나; 또는 V는 N(Rb)S(O)_mR₂,



m은 1 또는 2이며;

R₂는 X-R₃기이며;

X는 결합, C₁-C₆ 알킬렌, C₂-C₆ 알케닐렌, C₂-C₆ 알키닐렌, 아릴, C₁-C₆ 알킬렌-아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆ 알킬렌-헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, C₁-C₆ 알킬렌-헤테로시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 알킬렌-C₄-C₇ 시클로알킬, C₅-C₇ 시클로알케닐, 또는 C₁-C₆ 알킬렌-C₅-C₇ 시클로알케닐이며;

R₃는 NRaRb, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며; 여기서 상기 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 할로; 헤테로시클로알킬; 옥소; CN; C(O)Ra; N(Rb)SO₂Re; N(Rb)C(O)Ra; NRaRb; C(O)NRaRb; C(O)NRfRg; SO₂NRaRb; SO₂NRfRg; ORc; C(O)ORc; N(Rb)C(O)NRaRb; N(Rb)C(O)NRfRg; N(Rb)C(O)ORd; C₁-C₆ 알킬; NRaRb, ORc, C(O)NRaRb, C₃-C₆ 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬; C₁-C₆ 할로알킬; NRaRb, ORc, C(O)NRaRb, C₃-C₆ 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 할로알킬; 헤테로시클로알킬; 할로, ORc, 할로알킬, CN, 및 SO₂Ri로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로시클로알킬; 페닐; 및 할로, ORc, 할로알킬, CN, 및 SO₂Ri로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Ra는 H; C₂-C₆ 알케닐; C₁-C₆ 알킬; 할로, CN, C(O)NH₂, N(CH₃)₂, SO₂Ri, C(O)ORb, N(Rb)C(O)Rb, ORc, SRc, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 헤테로시클로알킬, 페닐, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지

3개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; 페닐; 할로, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, NH_2 , 헤테로아릴, ORc, 및 NRfRg로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐; 헤테로아릴; 할로, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, NH_2 , 헤테로아릴, ORc, 및 MRfRg로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로아릴; C_3-C_7 시클로알킬; 할로, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, NH_2 , 헤테로아릴, ORc, 및 NRfRg로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 할로, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, NH_2 , 헤테로아릴, ORc 및 NRfRg로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rb는 H, C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_7 시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rc는 H; C_1-C_6 알킬; OH, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 할로알킬; OH, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 할로알킬; C_3-C_7 시클로알킬; 1 내지 3개의 C_1-C_3 알킬기로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 1 내지 3개의 C_1-C_3 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬; 아릴; 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 및 OH로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 아릴; 헤테로아릴; 및 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 및 OH로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rd는 독립적으로, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이며, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 C_3-C_6 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며; 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 할로, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Re는 C_1-C_6 알킬; 페닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 및 NRaRb로 구성된 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; 페닐; 할로, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 ORh로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐; 헤테로아릴; 할로, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 ORh로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로아릴; C_5-C_7 시클로알킬; 할로, C_1-C_6 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_5-C_7 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 및 할로, C_1-C_6 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

Rf 및 Rg는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 원자를 가지는 고리를 생성하고, 여기서 상기 고리는 1개의 추가적인 헤테로원자를 구성 원자로 임의로 함유하고, 상기 고리는 포화 또는 불포화이지만 방향족은 아니며, 상기 고리는 1 또는 2개의 C_1-C_3 알킬 치환기로 임의로 치환되며;

각 Rh는 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Ri는 C_1-C_3 알킬 및 OH로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

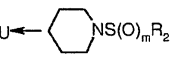
본 발명의 또다른 실시양태는

R_1 이 -YZ기이며;

Y는 결합이며;

Z는 헤테로아릴; 페닐; 또는 할로, N(Rb)SO₂Re, SO₂NRaRb, C₁-C₆ 알킬, 및 NRaRb, 헤테로시클로알킬, 및 1개의 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환된 페닐이며;

U는 결합이며;

V는 이며;

m은 2이며;

R₂는 X-R₃기이며;

X는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬렌이며;

R₃는 NRaRb, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 할로, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 헤테로아릴, 옥소, N(Rb)C(O)Ra, ORc, 및 C(O)ORc로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬은 1개의 NRaRb기로 임의로 치환되며;

각 Ra는 H, 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬, 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 C₁-C₃ 알킬은 할로 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

각 Rb는 H 및 C₁-C₃ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Rc는 H, C₁-C₆ 알킬, 및 아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각 Re는 C₁-C₆ 알킬 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 화학식 Ia에 따른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체이다.

본 발명의 또다른 실시양태는

3-(1-([2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([2-(2-아미노에틸)술포닐]-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([2-(디메틸아미노)에틸]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(디메틸아미노)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드;

5-페닐-3-(1-([3-(1-피페리디닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드;

3-(1-([3-(4-모르폴리닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드; 또는

5-페닐-3-(1-([3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드

인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다.

<용어 및 정의>

"알킬"은 구체적 수의 구성 원자를 가지는 포화 탄화수소 사슬을 나타낸다. 예를 들어, C_1 - C_6 알킬은 구성 원자수가 1 내지 6인 알킬기를 나타낸다. 알킬기는 본원에 정의된 바와 같이 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 알킬기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있다. 대표적인 분지형 알킬기는 1, 2, 또는 3개의 분지를 가진다. 알킬은 메틸, 에틸, 프로필(n-프로필 및 이소프로필), 부틸(n-부틸, 이소부틸, 및 t-부틸), 펜틸(n-펜틸, 이소펜틸, 및 네오펜틸), 및 헥실을 포함한다.

단독으로 또는 다른 기(예를 들어, C_1 - C_6 알킬렌-헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌-헤테로시클로알킬, C_1 - C_6 알킬렌- C_4 - C_7 시클로알킬, 및 C_1 - C_6 알킬렌- C_5 - C_7 시클로알케닐기)를 생성하는 데 사용될 경우, "알킬렌"은 구체적 수의 구성 원자를 가지는 포화 2가 탄화수소 사슬을 나타낸다. 예를 들어, C_1 - C_6 알킬렌은 구성 원자수가 1 내지 6인 알킬렌기를 나타낸다. 알킬렌기는 본원에 정의된 바와 같이 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 알킬렌기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있다. 대표적인 분지형 알킬렌기는 1, 2, 또는 3개의 분지를 가진다. 알킬렌은 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌(n-프로필렌 및 이소프로필렌), 부틸렌(n-부틸렌, 이소부틸렌, 및 t-부틸렌), 펜틸렌(n-펜틸렌, 이소펜틸렌, 및 네오펜틸렌), 및 헥실렌을 포함한다.

"알케닐"은 구체적 수의 구성 원자를 가지고, 사슬 내에 1개 이상의 탄소-탄소 이중결합을 가지는 불포화 탄화수소 사슬을 나타낸다. 예를 들어, C_2 - C_6 알케닐은 구성 원자수가 2 내지 6인 알케닐기를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 알케닐기는 사슬 내에 1개의 탄소-탄소 이중결합을 가진다. 또다른 실시양태에서, 알케닐기는 사슬 내에 1개를 초과하는 탄소-탄소 이중결합을 가진다. 알케닐기는 본원에 정의된 바와 같이 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 알케닐기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있다. 대표적인 분지형 알케닐기는 1, 2, 또는 3개의 분지를 가진다. 알케닐은 에틸레닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 및 헥세닐을 포함한다.

"알케닐렌"은 구체적 수의 구성 원자를 가지고, 사슬 내에 1개 이상의 탄소-탄소 이중결합을 가지는 불포화 2가 탄화수소 사슬을 나타낸다. 예를 들어, C_2 - C_6 알케닐렌은 구성 원자수가 2 내지 6인 알케닐렌기를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 알케닐렌기는 사슬 내에 1개의 탄소-탄소 이중결합을 가진다. 또다른 실시양태에서, 알케닐렌기는 사슬 내에 1개를 초과하는 탄소-탄소 이중결합을 가진다. 알케닐렌기는 본원에 정의된 바와 같이 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 알케닐렌기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있다. 대표적인 분지형 알케닐렌기는 1, 2, 또는 3개의 분지를 가진다. 알케닐렌은 에틸레닐렌, 프로페닐렌, 부테닐렌, 펜테닐렌, 및 헥세닐렌을 포함한다.

"알킬닐렌"은 구체적 수의 구성 원자를 가지고, 사슬 내에 1개 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 가지는 불포화 2가 탄화수소 사슬을 나타낸다. 예를 들어, C_2 - C_6 알킬닐렌은 구성 원자수가 2 내지 6인 알킬닐렌기를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 알킬닐렌기는 사슬 내에 1개의 탄소-탄소 삼중결합을 가진다. 또다른 실시양태에서, 알킬닐렌기는 사슬 내에 1개를 초과하는 탄소-탄소 삼중결합을 가진다. 명확히하자면, 사슬 내에 1개 이상의 탄소-탄소 삼중결합 및 사슬 내에 1개 이상의 탄소-탄소 이중결합을 가지는 불포화 2가 탄화수소 사슬은 알킬닐렌기이다. 알킬닐렌기는 본원에 정의된 바와 같이 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 알킬닐렌기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있다. 대표적인 분지형 알킬닐렌기는 1, 2, 또는 3개의 분지를 가진다. 알킬닐렌은 에틸리닐렌, 프로피닐렌, 부티닐렌, 펜티닐렌, 및 헥시닐렌을 포함한다.

"아릴"은 방향족 탄화수소 고리를 나타낸다. 아릴기는 모노시클릭 고리계 또는 비시클릭 고리계이다. 모노시클릭 아릴 고리는 페닐을 나타낸다. 비시클릭 아릴 고리는 페닐이 구성 원자수가 5, 6, 또는 7인 시클로알킬 또는 시클로알케닐에 융합된 고리 및 나프틸을 나타낸다. 아릴기는 본원에 정의된 바와 같이 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

"시클로알킬"은 구체적 수의 구성 원자를 가지는 포화 탄화수소 고리를 나타낸다. 시클로알킬기는 모노시클릭 고리계이다. 예를 들어, C_3 - C_6 시클로알킬은 구성 원자수가 3 내지 6인 시클로알킬기이다. 시클로알킬기는 본원에 정의된 바와 같이 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함한다.

"시클로알케닐"은 구체적 수의 구성 원자를 가지고, 고리 내에 1개의 탄소-탄소 이중결합을 가지는 불포화 탄화수소 고리를 나타낸다. 예를 들어, C_3 - C_6 시클로알케닐은 구성 원자수가 3 내지 6인 시클로알케닐기이다. 일부 실시양태에서, 시클로알케닐기는 고리 내에 1개의 탄소-탄소 이중결합을 가진다. 또다른 실시양태에서, 시클로알케닐기는 고리 내에 1개를

초과하는 탄소-탄소 이중결합을 가진다. 그러나, 시클로알케닐 고리는 방향족이 아니다. 시클로알케닐기는 모노시클릭 고리계이다. 시클로알케닐기는 본원에 정의된 바와 같이 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 시클로알케닐은 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 및 시클로헥세닐을 포함한다.

"거울상 이성질체적 풍부(enantiomerically enriched)"는 거울상 이성질체의 과량이 0보다 큰 생성물을 나타낸다. 예를 들어, 거울상 이성질체적 풍부는 거울상 이성질체의 과량이 50% ee 초과, 75% ee 초과, 및 90% ee 초과인 생성물을 나타낸다.

"거울상 이성질체의 과량(enantiomeric excess)" 또는 "ee"는 또다른 것에 대한 하나의 거울상 이성질체의 과량을 퍼센트로서 나타낸 것이다. 결과로서, 라세미 혼합물 중에는 두 거울상 이성질체가 동량으로 존재하기 때문에, 거울상 이성질체의 과량은 0(0% ee)이다. 그러나, 하나의 거울상 이성질체가 생성물의 95%를 구성하는 것과 같이 풍부한 경우, 이때 거울상 이성질체의 과량은 90% ee(풍부한 거울상 이성질체의 양, 95%에서 다른 거울상 이성질체의 양, 5%를 제한 값)일 것이다.

"거울상 이성질체적으로 순수"는 거울상 이성질체의 과량이 99% ee 이상인 생성물을 나타낸다.

"반감기"는 물질의 절반의 양이 시험관 내 또는 생체 내에서 다른 화학적으로 구별되는 중으로 전환되는 데 요구되는 시간을 나타낸다.

"할로"는 할로젠 라디칼 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도를 나타낸다.

"할로알킬"은 1개 이상의 알킬기 내 구성 원자에 부착된 수소 원자가 할로로 치환된 알킬기를 나타낸다. 할로알킬은 트리플루오로메틸을 나타낸다.

"헤테로아릴"은 1 내지 4개의 헤테로원자를 고리 내의 구성 원자로서 함유하는 방향족 고리를 나타낸다. 1개를 초과하는 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴기는 상이한 헤테로원자를 함유할 수 있다. 헤테로아릴기는 본원에 정의된 바와 같이 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 헤테로아릴기는 모노시클릭 고리계 또는 융합된, 스피로(spiro), 또는 가교 비시클릭 고리계이다. 모노시클릭 헤테로아릴 고리는 구성 원자수가 5 또는 6이다. 비시클릭 헤테로아릴 고리는 구성 원자수가 7 또는 11이다. 비시클릭 헤테로아릴 고리는 페닐 및 모노시클릭 헤테로시클로알킬 고리가 부착되어 융합된, 스피로, 또는 가교 비시클릭 고리계를 생성하는 고리, 및 모노시클릭 헤테로아릴 고리 및 모노시클릭 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴 고리가 부착되어 융합된, 스피로, 또는 가교 비시클릭 고리계를 생성하는 고리를 포함한다. 헤테로아릴은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 푸라자닐, 티에닐, 트리아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 인다졸릴, 퓨리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 프테리디닐, 신놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 베노피라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 푸로피리디닐, 및 나프티리디닐을 포함한다.

"헤테로원자"는 질소, 황, 또는 산소 원자를 나타낸다.

"헤테로시클로알킬"은 1 내지 4개의 헤테로원자를 고리 내의 구성 원자로서 함유하는 포화 또는 불포화 고리를 나타낸다. 그러나, 헤테로시클로알킬 고리는 방향족이 아니다. 1개를 초과하는 헤테로원자를 함유하는 헤테로시클로알킬기는 상이한 헤테로원자를 함유할 수 있다. 헤테로시클로알킬기는 본원에 정의된 바와 같이 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 헤테로시클로알킬기는 구성 원자수가 4 내지 7인 모노시클릭 고리계이거나, 또는 헤테로시클로알킬기는 비시클릭 고리계 데카히드로이소퀴놀린일 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 포화이다. 또다른 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 불포화이다, 방향족은 아니다. 헤테로시클로알킬은 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 피라닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로티에닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-옥사티올라닐, 1,3-옥사티아닐, 1,3-디티아닐, 및 아제티디닐을 포함한다.

"구성 원자"는 사슬 또는 고리를 생성하는 원자를 나타낸다. 사슬 및 고리 내에 1개를 초과하는 구성 원자가 존재할 경우, 각 구성 원자는 사슬 또는 고리 내 인접한 구성 원자에 공유 결합한다. 사슬 또는 고리의 치환기를 구성하는 원자는 사슬 또는 고리 내 구성 원자가 아니다.

"임의로 치환된"은 기(예를 들어 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴)가 본원에 정의된 바와 같이 치환되지 않거나, 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있음을 나타낸다. 기에 관하여 "치환된"은 기 내에 구성 원자에 부착된 수소 원자가 대체된 것을 나타낸다. "치환된"이라는 용어가 이러한 치환이 치환되는 원자 및 치환기의 허용된 원자와 일치하여야 하고, 치환은 안정한 화합물(즉, 재배열, 고리화, 또는 제거와 같은 변환을 자발적으로 하지 않는 화합물)을 생성함을 은연 중 내포하고 있음을 이해하여야 한다. 일부 실시양태에서, 이러한 치환이 원자의 허용된 원자와 일치하는 한, 단일 원자는 1개를 초과하는 치환기로 치환될 수 있다. 적절한 치환기는 각각의 치환된 또는 임의로 치환된 기에 대해 본원에 정의되어 있다.

"약제학적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과다의 독성, 자극, 또는 기타 문제 또는 합병증이 없이, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적절한, 합리적 이익/위험 비율에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물, 및 투여형태를 나타낸다.

방법, 반응식 및 실시예에서 사용되는 본원에 이용된 기호 및 규정은 현대 과학 문헌, 예를 들어 문헌[Journal of the American Chemical Society] 또는 문헌[Journal of Biological Chemistry]에 이용된 것과 일치한다. 표준 단일글자 또는 세글자 약어는 일반적으로 달리 기술되지 않은 한, L-배열(configuration)로 추정되는 아미노산 잔기를 명명하기 위해 이용된다. 달리 기술되지 않은 한, 모든 출발물질은 상업적 공급자로부터 획득하였고, 추가 정제 없이 사용하였다. 구체적으로, 하기 약어는 실시예 및 본 명세서 전반에 사용될 수 있다.

g(그램); mg(밀리그램);

L(리터); mL(밀리리터);

μ l(마이크로리터); psi(제곱 인치 당 파운드);

M(몰랄); mM(밀리몰랄);

i.v.(정맥내); Hz(헤르츠);

MHz(메가헤르츠); mol(몰);

mmol(밀리몰); rt(실온);

min(분); h(시간);

mp(융점); TLC(박층 크로마토그래피);

Tr(체류시간); RP(역상);

MeOH(메탄올); i-PrOH(이소프로판올);

TEA(트리에틸아민); TFA(트리플루오로아세트산);

TFAA(트리플루오로아세트산 무수물); THF(테트라히드로푸란);

DMSO(디메틸설폭사이드); AcOEt(에틸 아세테이트);

DME(1,2-디메톡시에탄); DCM(디클로로메탄);

DCE(디클로로에탄); DMF(N,N-디메틸포름아미드);

DMPU(N,N'-디메틸프로필렌우레아); CDI(1,1-카르보닐디이미다졸);

IBCF(이소부틸 클로로포르메이트); HOAc(아세트산);

HOSu(N-히드록시숙신이미드); HOBt(1-히드록시벤조트리아졸);

mCPBA(메타-클로로퍼벤조산);

EDC(1-[3-디메틸아미노 프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드);

BOC(tert-부틸옥시카르보닐); FMOC(9-플루오레닐메톡시카르보닐);

DCC(디시클로헥실카르보디이미드); CBZ(벤질옥시카르보닐);

Ac(아세틸); atm(기압);

TMSE(2-(트리메틸실릴)에틸); TMS(트리메틸실릴);

TIPS(트라이소프로필실릴); TBS(t-부틸디메틸실릴);

DMAP(4-디메틸아미노피리딘); BSA(소 혈청 알부민);

ATP(아데노신 트리포스페이트); HRP(호스래디쉬 퍼옥시다제);

DMEM(둘베코의 변형된 이글 배지(Dulbecco's modified Eagle medium));

HPLC(고압 액체 크로마토그래피);

BOP(비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀산 클로라이드);

TBAF(테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드);

HBTU(O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로 포스페이트);

HEPES(4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진 에탄 술폰산);

DPPA(디페닐포스포릴 아지드);

fHNO₃(푸밍(fuming) HNO₃);

EDTA(에틸렌디아민테트라아세트산);

TMEDA(N,N,N',N'-테트라메틸-1,2-에탄디아민);

NBS(N-브로모숙신이미드);

HATU(O-(7-아자벤조벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트);

DIPEA(다이소프로필에틸아민);

Imes(1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸리움 클로라이드);

dppf(1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센);

CLR(제어 실험실 반응기); 및

NIS(N-아이오드숙신이미드).

언급된 에테르는 모두 디에틸 에테르이고, 염수는 NaCl의 포화 수용액을 나타낸다.

화학식 I 및 Ia에 따른 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심(키랄 중심이라고도 언급됨)을 함유할 수 있고, 따라서 개별적인 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 다른 입체이성질체 형태, 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 키랄 탄소 원자와 같은 키랄 중심 또한 알킬기와 같은 치환기 내에 존재할 수 있다. 화학식 I 및 Ia 내, 또는 본원에 예시된 임의의 화학적 구조물 내에 존재하는 키랄 중심의 입체화학이 구체적이지 않은 경우, 상기 구조물은 임의의 입체이성질체 및 이들의 모든 혼합물을 포함하려 하는 것이다. 따라서, 1개 이상의 키랄 중심을 함유하는 화학식 I 및 Ia에 따른 화합물은 라세미 혼합물, 거울상 이성질체적 풍부 혼합물, 또는 거울상 이성질체적 순수한 개별적 입체이성질체로서 사용될 수 있다.

1개 이상의 비대칭 중심을 함유하는 화학식 I 및 Ia에 따른 화합물의 개별적인 입체이성질체는 당업자에게 공지된 방법에 의해 분리할 수 있다. 예를 들어, 이러한 분리는 (1) 부분입체이성질체 염, 복합체 또는 기타 유도체의 형성에 의해; (2) 입체이성질체-특이적 시약과의 선택적 반응에 의해, 예를 들어 효소적 산화 또는 환원에 의해; 또는 (3) 예를 들어 키랄 리간드가 결합된 실리카와 같은 키랄 지지체 상에서 또는 키랄 용매의 존재 하에서, 키랄 환경에서 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 수행될 수 있다. 당업자는 목적하는 입체이성질체가 상기 분리 절차 중 하나에 의해 다른 화합물질로 전환될 경우, 목적하는 형태를 유리시키기 위해 후속 단계가 요구됨을 이해할 것이다. 별법으로, 특정한 입체이성질체는 광학적으로 활성인 시약, 물질, 촉매 또는 용매를 사용한 비대칭 합성에 의해, 또는 비대칭 변환으로 하나의 거울상 이성질체를 다른 것으로 전환함에 의해 합성될 수 있다.

또한 화학식 I 및 Ia에 따른 화합물은 이중결합 또는 기하적 비대칭인 다른 중심을 함유할 수 있다. 화학식 I 및 Ia 내, 또는 본원에 예시된 임의의 화학적 구조물 내에 존재하는 기하적 비대칭 중심의 입체화학이 명시되어 있지 않은 경우, 구조물은 트랜스 (E) 기하이성질체, 시스 (Z) 기하이성질체 및 이들의 모든 혼합물을 포함하려 하는 것이다. 유사하게, 모든 호변 이성질체 형태 또한 이러한 호변이성질체가 평형으로 존재하든 또는 한 형태가 우세하게 존재하든, 화학식 I 및 Ia에 포함된다.

당업자는 화학식 I 및 Ia에 따른 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이 제조될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 본 발명의 일부 실시양태에서, 화학식 I 및 Ia에 따른 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은, 이러한 염이 분자에 안정성 또는 용해도를 크게 부여하여, 투여 형태로의 제제화를 용이하게 하기 때문에, 각각의 유리 염기 또는 유리 산보다 바람직할 수 있다. 따라서, 또한 본 발명은 화학식 I 및 Ia에 따른 화합물의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용되는 염"이라는 용어는 주제 화합물의 목적하는 생물학적 활성을 가지고, 원치 않은 독성 효과를 최소화함으로써 나타내는 염을 나타낸다. 이들 약제학적으로 허용되는 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 본래의 장소에서 제조될 수 있거나, 또는 유리 산 또는 유리 염기 형태의 정제된 화합물을 각각 적합한 염기 또는 산과 개별적으로 반응시켜 제조될 수 있다.

일부 실시양태에서, 화학식 I 및 Ia에 따른 화합물은 산성 관능기를 함유할 수 있다. 적절한 약제학적으로 허용되는 염은 이러한 산성 관능기의 염을 포함한다. 대표적인 염으로는 약제학적으로 허용되는 금속 염(예를 들어, 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄, 및 아연 염); 약제학적으로 허용되는 금속 양이온(예를 들어, 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄, 및 아연)의 탄산염 및 중탄산염; 지방족 아민, 방향족 아민, 지방족 디아민, 및 히드록시 알킬아민(예를 들어, 메틸아민, 에틸아민, 2-히드록시에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 및 시클로헥실아민)을 비롯한 약제학적으로 허용되는 유기 1급, 2급, 및 3급 아민이 있다.

일부 실시양태에서, 화학식 I 및 Ia에 따른 화합물은 염기성 관능기를 함유할 수 있고, 따라서 적절한 산으로 처리하여 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 생성할 수 있다. 적절한 산으로는 약제학적으로 허용되는 무기산 및 약제학적으로 허용되는 유기산이 있다. 대표적인 약제학적으로 허용되는 산 부가염으로는 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 니트레이트, 메틸니트레이트, 술페이트, 비술페이트, 술파메이트, 포스페이트, 아세테이트, 히드록시아세테이트, 페닐아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 이소부티레이트, 발레레이트, 말레에이트, 히드록시말레에이트, 아크릴레이트, 푸마레이트, 말레에이트, 타르트레이트, 시트레이트, 살리실레이트, p-아미노살리실레이트, 글리콜레이트, 락테이트, 헵타노에이트, 프탈레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 벤조에이트, o-아세톡시벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 만델레이트, 탄네이트, 포르메이트, 스테아레이트, 아스코르베이트, 팔미테이트, 올레에이트, 피루베이트, 파모에이트, 말로네이트, 라우레이트, 글루타레이트, 글루타메이트, 에스톨레이트, 메탄숴

포네이트(메실레이트), 에탄술포네이트(에실레이트), 2-히드록시에탄술포네이트, 벤젠술포네이트(베실레이트), p-아미노벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트(토실레이트), 및 나프탈렌-2-술포네이트가 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "본 발명의 화합물"이라는 용어는 화학식 I 및 Ia에 따른 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염 모두를 의미한다.

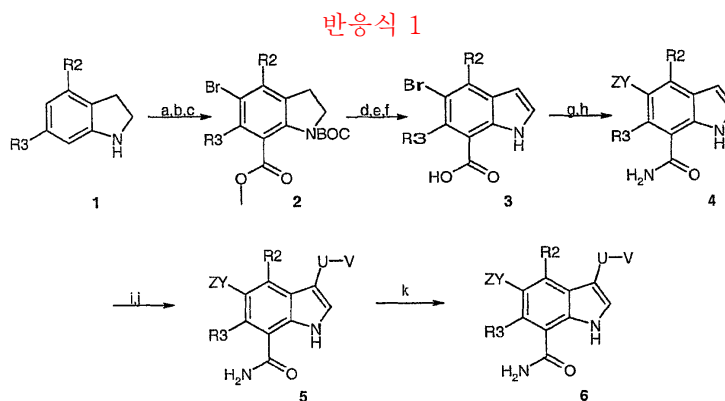
본 발명의 화합물은 고체 또는 액체 형태로 존재할 수 있다. 고체 상태에서, 본 발명의 화합물은 결정성 또는 비결정성 형태 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다. 결정성 형태로 존재하는 본 발명의 화합물에 대해, 당업자는 용매 분자가 결정화도중 결정 격자 내에 혼입되는 약제학적으로 허용되는 용매화합물이 생성될 수 있음을 이해할 것이다. 용매화합물은 에탄올, 이소프로판올, DMSO, 아세트산, 에탄올아민, 및 에틸 아세테이트와 같은 비수성 용매를 포함할 수 있거나, 또는 결정 격자 내에 혼입된 용매로서 물을 포함할 수 있다. 결정 격자 내에 혼입된 용매가 물인 용매화합물은 전형적으로 "수화물"로 지칭된다. 수화물은 다양한 양의 물을 함유하는 조성물뿐만 아니라 화학양론적 수화물을 포함한다. 본 발명은 모든 이러한 용매화합물을 포함한다.

당업자는 결정성 형태로 존재하는 일부 본 발명의 화합물(이들의 여러가지 용매화합물을 포함함)이 다형성(즉, 상이한 결정성 구조를 나타내는 능력)을 나타낼 수 있음을 또한 이해할 것이다. 이들 상이한 결정성 형태는 전형적으로 "다형체"로 공지되어 있다. 본 발명은 모든 이러한 다형체를 포함한다. 다형체는 동일한 화학적 조성을 가지나, 결정성 고체 상태의 패킹(packing), 기하학적 배열 및 기타 기술적 특성은 상이하다. 따라서 다형체는 상이한 물리적 특성(예를 들어, 모양, 밀도, 경도, 변형능(deformability), 안정성, 및 용해 특성)을 가질 수 있다. 다형체는 전형적으로 상이한 용점, IR 스펙트럼, 및 X-ray 분말 회절 패턴을 나타내고, 이들은 물질 확인에 이용될 수 있다. 당업자는 예를 들어 화합물의 제조에 사용된 반응 조건 또는 시약을 변경 또는 조정함으로써 상이한 다형체를 생성할 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 온도, 압력, 또는 온도의 변경은 다형체를 생성할 수 있다. 또한, 특정 조건 하에서 하나의 다형체가 자발적으로 다른 다형체로 전환될 수 있다.

<화합물 제조>

본 발명의 화합물은 표준 화학을 비롯한 여러 가지 방법으로 제조될 수 있다. 임의의 상기 정의된 변수는 달리 기술되지 않은 한 상기 정의된 의미를 계속 가질 것이다. 예시적 일반 합성 방법은 하기에 기술되었고, 이후 구체적인 본 발명의 화합물을 실시예 부분에 기술하였다.

화학식 I 및 Ia의 화합물은 예를 들어, 하기 기술된 반응식 1, 2, 및 3에 따라 제조할 수 있었다.

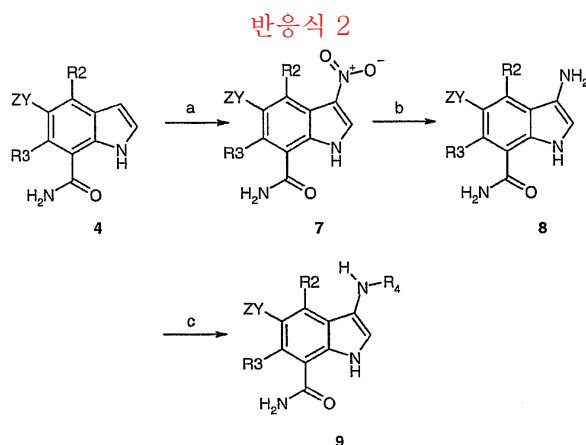


조건: a) $(\text{BOC})_2\text{O}$, THF; b) S-BuLi, ClCO_2Me , TMEDA, Et_2O ; c) N-브로모숙신이미드, 메틸렌 클로라이드; d) TFA; e) MnO_2 , THF; f) LiOH, MeOH, 물; g) $\text{ZYB}(\text{OR})_2$, Imes-HCl, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 디옥산/물; h) HATU, NH_3 , DMF; i) RCHO (또는) $\text{RC}(\text{O})\text{R}'$, NaOMe, MeOH; j) $\text{Pd}(\text{OH})_2$, H_2 , HOAc, EtOH; k) R_4Cl , TEA, 메틸렌 클로라이드 (또는) $(\text{R}_4)_2\text{O}$, DMAP, 메틸렌 클로라이드

반응식 1은 R2 및 R3가 H, F, 또는 Cl이고, U가 결합 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌 또는 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐렌이고, V가 $\text{C}_5\text{-C}_7$ 시클로알킬 또는 $\text{C}_5\text{-C}_7$ 시클로알케닐 또는 헤테로시클로알킬 또는 헤테로시클로알케닐인 화학식 I에 따른 화합물의 제조에 대한 일반적 반응식을 나타낸다. 또한 반응식 1은 U가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌 또는 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐렌이고, V가 NH, 아릴, 또는 헤테로아

릴인 화학식 I에 따른 화합물의 제조에 대한 일반적 반응식을 나타낸다. 반응식 1에서, Y 및 Z는 달리 정의되지 않은 한 상기 정의된 바와 같다. 출발물질로 기술된 인돌린 1은 상업적으로 이용가능하다. 반응 조건은 상기 반응식에 기술된 바와 같으나, 당업자는 이용된 반응 조건 및/또는 시약의 몇몇 변형이 가능함을 이해할 것이다.

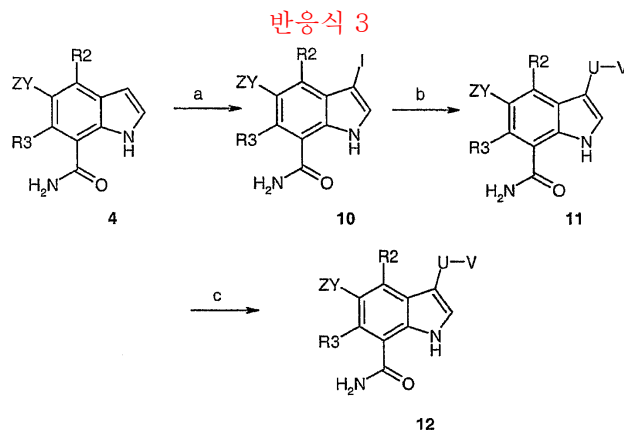
THF 또는 메틸렌 클로라이드와 같은 적절한 용매 중에서 디-tert부틸 디카르보네이트로 인돌린 1을 처리하면 목적하는 BOC 보호된 생성물이 생산된다. 또한 목적하는 브로마이드 2로의 변환은 TMEDA의 존재하에 sec-부틸리튬을 이용한 리튬화(lithiation)하고, 메틸 클로로포르메이트로 켄칭(quenching)하고, 이어 N-브로모숙신이미드로 브롬화함으로써 달성될 수 있다. 브로마이드 2를 트리플루오로아세트산으로 처리하고, 이어 생성된 인돌을 이산화망간으로 산화하고, 후속적으로 메틸 에스테르를 산으로 가수분해하여 목적하는 카르복실산 3을 수득한다. 치환기 YZ의 도입은 적절한 촉매 및 커플링 파트너를 이용한 전이금속 매개 커플링을 통해 달성될 수 있다. 이러한 변환의 예로서, 반응식 1의 조건 "g"의 경우, 스즈키 크로스-커플링(Suzuki cross-coupling) 반응은 1,4-디옥산 및 물 중 Pd(OAc)₂, Imes-HCl, 및 Cs₂CO₃의 존재하에 보론산 에스테르 또는 보론산을 이용하여 완료될 수 있다. 일급 카르복사미드 4의 제조는 HATU의 존재하에 카르복실산과 암모니아의 반응을 통해 완료될 수 있다. U-V기를 혼입하는 4에서 5로의 전환은 U-V에 대한 적절한 알데히드 또는 케톤 전구물질과 반응시킴으로써 수행된다. 상기 변환은 염기성 또는 산성 조건 모두에서 완료될 수 있다. U-V기가 완전히 포화된 경우, 후속적인 중간 생성물의 환원은 목적하는 생성물 5를 생성할 것이다. 이러한 환원의 예로서, 반응식 1의 조건 "j"의 경우, Pd(OH)₂의 존재하의 수소화 반응은 5로의 변환을 완료시킨다. U-V 및/또는 YZ가 적절한 보호기를 함유하는 경우, 적절한 조건 하에서 보호기를 제거하고, 후속적으로 다른 생성물로 변환하는 것이 달성될 수 있다. U-V기의 아민 관능기의 R4의 술폰아미드 또는 아미드로의 후속적인 변환은 R4의 적절한 술폰닐 또는 산 클로라이드 또는 산 무수물로 수행될 수 있다. 당업자는 R4의 술폰아미드 또는 아미드로의 전환시, 생성된 생성물을 R4로 완성시키는 추가 작업이 요구될 수 있음을 이해할 것이다. 상기 작업은 적절한 보호기 및 관능기 조작, 및 아민/알콜 R5와의 반응을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.



조건: a) 아질산나트륨, HOAc; b) 나트륨 디티오나이트; c) R4Cl, TEA, 메틸렌 클로라이드 (또는) (R4)₂O, DMAP, 메틸렌 클로라이드

반응식 2는 U가 결합이고, V가 NH인 화학식 I에 따른 화합물의 제조에 대한 일반적 반응식을 나타낸다. 반응식 2에서, Y 및 Z는 달리 정의되지 않은 한 상기 정의된 바와 같다. 출발물질로 기술된 인돌카르복사미드 4는 반응식 1에서 기술된 바와 같이 획득된다. 반응 조건은 상기 반응식에 기술된 바와 같으나, 당업자는 이용된 반응 조건 및/또는 시약의 몇몇 변형이 가능함을 이해할 것이다.

C3 아미노 인돌의 제조는 니트로화 및 후속 환원을 통해 달성될 수 있다. 4의 7로의 전환은 아세트산의 존재하에서의 아질산나트륨으로의 처리를 통해 수행될 수 있다. C3 니트로기의 아미노로의 환원은 나트륨 디티오나이트를 이용하여 달성될 수 있다. 아민 관능기의 R4의 술폰아미드 또는 아미드로의 후속 변환은 R4의 적절한 술폰닐 또는 산 클로라이드 또는 산 무수물로 수행될 수 있다. 당업자는 R4의 술폰아미드 또는 아미드로의 전환시, 생성된 생성물을 R4로 완성시키는 추가 작업이 요구될 수 있음을 이해할 것이다. 상기 작업은 적절한 보호기 및 관능기 조작, 및 아민/알콜 R5와의 반응을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.



조건: a) N-아이오도숙신이미드, CH_2Cl_2 ; b) VUB(OR)_2 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 1,4-디옥산, 물; c) R_4Cl , TEA, 메틸렌 클로라이드 (또는) $(\text{R}_4)_2\text{O}$, DMAP, 메틸렌 클로라이드

반응식 3은 U가 결합이고, V가 아릴 또는 헤테로아릴인 화학식 I에 따른 화합물의 제조에 대한 일반적 반응식을 나타낸다. 반응식 3에서, Y 및 Z는 달리 정의되지 않은 한 상기 정의된 바와 같다. 출발물질로 기술된 인돌카르복사미드 4는 반응식 1에서 기술된 바와 같이 획득된다. 반응 조건은 상기 반응식에 기술된 바와 같으나, 당업자는 이용된 반응 조건 및/또는 시약의 몇몇 변형이 가능함을 이해할 것이다.

구조물 12의 화합물의 제조는 먼저 출발물질 인돌카르복사미드 4를 C3 할라이드 10으로 전환함을 통해 수행될 수 있다. 할라이드의 예로서, 그리고 예시를 위해, C3 아이오도화물은 반응식 3에 나타났다. 치환기 U-V의 도입은 적절한 촉매 및 커플링 파트너를 이용한 전이금속 매개 커플링을 통해 달성될 수 있다. 이러한 변환의 예로서, 반응식 3의 조건 "b"에 대해, 스즈키 크로스-커플링 반응은 1,4-디옥산 및 물 중 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 및 Cs_2CO_3 의 존재하에 보론산 에스테르 또는 보론산을 이용하여 완료될 수 있다. 아민 관능기의 R_4 의 술폰아미드 또는 아마이드로의 추후 변환은 R_4 의 적절한 술폰일 또는 산 클로라이드 또는 산 무수물로 수행될 수 있다. 당업자는 R_4 의 술폰아미드 또는 아마이드로의 전환시, 생성된 생성물을 R_4 로 완성시키는 추가 작업이 요구될 수 있음을 이해할 것이다. 상기 작업은 적절한 보호기 및 관능기 조작, 및 아민/알콜 R_5 와의 반응을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

당업자는 본원에 기술된 치환기가 본원에 기술된 합성 방법과 양립할 수 없는 경우, 치환기가 반응 조건에 안정한 적절한 보호기로 보호될 수 있음을 이해할 것이다. 보호기는 목적하는 중간체 또는 목적 화합물을 제공하기 위해, 반응 순서 중 적절한 시점에서 제거될 수 있다. 적절한 보호기 및 이러한 적절한 보호기를 이용한 보호 방법 및 여러 치환기의 탈보호 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY(1999)]에서 찾을 수 있음). 일부 경우, 치환기는 이용되는 반응 조건 하에서 반응성이 있도록 특정하게 선택될 수 있다. 이러한 환경 하에서, 반응 조건은 선택된 치환기를 중간체 화합물로서 유용하거나 또는 목적 화합물의 목적하는 치환기인 다른 치환기로 전환시킨다.

<이용 방법>

본 발명의 화합물은 IKK2의 저해제이다. 이들 화합물은 근저 병리가 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 천식, 및 COPD(만성 폐쇄성 폐질환)와 같은 부적절한 IKK2(IKK β 로도 공지됨) 활성화에 기인(일부라도)하는 것인 장애의 치료에 유용할 수 있다. "부적절한 IKK2 활성화"는 특정한 환자에서 기대되는 정상적인 IKK2 활성화로부터 벗어난 임의의 IKK2 활성을 나타낸다. 부적절한 IKK2 활성화는, 예를 들어 활성화의 비정상적 증가, 또는 IKK2 활성화의 시기 및/또는 조절 이상의 형태를 가질 수 있다. 이러한 부적절한 활성화는, 예를 들어 부적절한 또는 억제되지 않은 활성화로 이어지는 단백질 키나아제의 과발현 또는 돌연변이로부터 기인할 수 있다. 따라서, 또다른 측면에서 본 발명은 이러한 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

이러한 장애는 염증성 및 조직 회복 장애, 특히 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 천식 및 COPD(만성 폐쇄성 폐질환); 골관절염, 골다공증 및 섬유성 질병; 건선, 아토피성 피부염 및 자외선(UV)-유도 피부 손상을 비롯한 피부병; 전신홍반루푸스, 다발성 경화증, 건선관절염, 강직척추염, 조직 및 장기 거부를 비롯한 자가면역질환, 알츠하이머병, 뇌졸중, 죽상동맥경화증, 재협착, 당뇨병, 사구체신염, 호지킨병을 비롯한 암, 악액질, 감염과 관련된 염증 및 후천성 면역결핍증을 비롯한 몇몇 바이러스성 감염, 성인성 호흡곤란증후군, 및 모세혈관확장성조화운동불능을 포함한다.

본 발명의 치료 방법은 안전하고 효과적인 양의 화학식 I 및 Ia에 따른 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 이들을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 개별적인 실시양태는 안전하고 효과적인 양의 화학식 I 및 Ia에 따른 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 이들을 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 상기 장애 중 어떤 하나의 장애를 치료하는 방법을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같이, 장애와 관련하여 "치료하다"는: (1) 장애 또는 1가지 이상의 장애의 생물학적 표시를 개선 또는 예방하는 것, (2) (a) 장애로 이어지거나, 또는 장애의 원인이 되는 1 지점 이상의 생물학적 캐스케이드(cascade) 또는 (b) 1가지 이상의 장애의 생물학적 표시와 대립하는 것, (3) 장애와 관련된 1가지 이상의 증상 또는 효과를 경감하는 것, 또는 (4) 장애 또는 1가지 이상의 장애의 생물학적 표시의 진행을 느리게 하는 것을 의미한다.

상기 나타난 바와 같이, 장애의 "치료"는 장애의 예방을 포함한다. 당업자는 "예방"이 절대적인 용어가 아님을 이해할 것이다. 의학에 있어서, "예방"은 장애 또는 이들의 생물학적 표시의 가능성 또는 중증도를 실질적으로 감소시키기 위하여, 또는 이러한 장애 또는 이들의 생물학적 표시의 시작을 연기하기 위하여 약물을 예방적으로 투여하는 것과 관련되는 것으로 해석된다.

본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 화합물 또는 다른 약제학적으로 활성인 약제와 관련하여 "안전하고 효과적인 양"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 환자의 증상을 치료하기에 충분한 양이면서, 심각한 부작용(합리적인 이익/위험 비율에 서)을 회피하기에 충분히 낮은 양을 의미한다. 화합물의 안전하고 효과적인 양은 선택된 구체적 화합물(예를 들어, 화합물의 효력, 효능 및 반감기); 선택된 투여 경로; 치료하고자 하는 장애; 치료하고자 하는 장애의 중증도; 치료받는 환자의 연령, 크기, 중량, 및 물리적 상태; 치료받는 환자의 병력; 치료의 지속; 동반되는 치료법의 성질; 목적하는 치료효과; 및 유사한 인자에 따라 달라지지만, 그럼에도 불구하고 당업자에 의해 통상적으로 결정될 수 있다.

본원에 사용되는 "환자"는 인간 또는 다른 동물을 나타낸다.

본 발명의 화합물은 전신 투여 및 국소 투여를 포함한, 임의의 적절한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 전신 투여는 경구 투여, 비경구 투여, 경피 투여, 직장 투여, 및 흡입에 의한 투여를 포함한다. 비경구 투여는 소화관, 경피, 또는 흡입에 의한 것 이외의 투여 경로를 의미하고, 이는 전형적으로 주사 또는 주입에 의해 의한다. 비경구 투여는 정맥내, 근내, 및 피하 주사 또는 주입을 포함한다. 흡입은 입 또는 비내 통로를 통한 환자의 폐 내로의 투여를 의미한다. 국소 투여는 안내, 귀, 질 내, 및 비내 투여뿐만 아니라 피부에의 적용도 포함한다.

본 발명의 화합물은 일회 투여되거나, 또는 다수의 용량이 주어진 기간 동안 다양한 간격으로 투여되는 투여요법일 수 있다. 예를 들어, 용량은 일일 1, 2, 3, 또는 4회 투여될 수 있다. 용량은 목적하는 치료 효과를 획득할 때까지 또는 목적하는 치료 효과를 지속하기 위해 무기한으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물에 대한 적절한 용량 요법은 당업자에 의해 결정될 수 있는 흡수, 분포, 및 반감기와 같은 화합물의 약물동태학적 성질에 달려있다. 또한, 본 발명의 화합물에 대한 적절한 용량 요법은, 이러한 요법이 투여되는 지속을 비롯하여, 당업자의 지식 및 판단 내에서 치료할 장애, 치료할 장애의 중증도, 치료받는 환자의 연령 및 물리적 상태, 치료받는 환자의 병력, 동반되는 치료법의 성질, 목적하는 치료 효과, 및 유사한 인자에 따라 달라진다. 또한 당업자는 개별적인 환자의 요구가 변경됨에 따라 경시적으로, 또는 용량 요법에 대한 개별적인 환자의 반응에 따라 조정이 요구될 수 있음을 이해할 것이다.

전형적인 일일 용량은 선택된 특정한 투여 경로에 따라 달라질 수 있다. 경구 투여에 대한 전형적인 일일 용량은 총 체중의 kg 당 0.001 mg 내지 50 mg이다.

또한, 본 발명의 화합물은 전구약물로서 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 화합물의 "전구약물"은 환자에게 투여되었을 때, 결국 생체 내에서 본 발명의 화합물을 유리시키는 화합물의 기능적 유도체이다. 당업자는 본 발명의 화합물을 전구약물로서 투여함으로써 (a) 생체 내에서 화합물의 개시 변화(modification); (b) 생체 내에서 화합물의 작용 지속 변화; (c) 생체 내에서 화합물의 수송 또는 분배 변화; (d) 생체 내에서 화합물의 용해도 변화; 및 (e) 극복 또는 부작용 또는 화합물과 부딪히는 다른 어려움의 극복 중 하나 이상을 가능하게 할 수 있다. 전구약물의 제조를 위해 사용되는 전형적인 기능적 유도체는 생체 내에서 화학적으로 또는 효소적으로 분열되는 화합물 변화를 포함한다. 포스페이트, 아미드, 에스테르, 티오에스테르, 카르보네이트, 및 카르바메이트의 제조를 포함하는 이러한 변화는 당업자에게 널리 공지되어 있다.

또한 본 발명은 의학적 치료, 및 특히 IKK2 활성화에 의해 매개되는 장애의 치료에 대한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 본 발명은 부적절한 IKK2 활성을 특징으로 하는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 대한 화학식 I 및 Ia에 따른 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

부적절한 IKK2 활성을 특징으로 하는 구체적인 장애는 염증성 및 조직 회복 장애, 특히 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 천식 및 COPD(만성 폐쇄성 폐질환); 골관절염, 골다공증 및 섬유성 질병; 건선, 아토피성 피부염 및 자외선(UV)-유도 피부 손상을 비롯한 피부병; 전신홍반루푸스, 다발성 경화증, 건선관절염, 강직척추염, 조직 및 장기 거부를 비롯한 자가면역질환, 알츠하이머병, 뇌졸중, 죽상동맥경화증, 재협착, 당뇨병, 사구체신염, 호지킨병을 비롯한 암, 악액질, 감염과 관련된 염증 및 후천성 면역결핍증을 비롯한 몇몇 바이러스성 감염, 성인성 호흡곤란증후군, 및 모세혈관확장성조화운동불능을 포함한다.

<조성물>

본 발명의 화합물은 반드시 그런 것은 아니지만, 일반적으로 환자에게 투여되기 전 약제학적 조성물로 제제화될 것이다. 따라서, 본 발명의 또다른 측면은 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 약제학적 조성물은 안전하고 효과적인 양의 본 발명의 화합물이 추출될 수 있는 벌크(bulk) 형태로 제조되고, 포장(package)될 수 있으며, 이후 분말 또는 시럽으로 환자에게 주어질 수 있다. 별법으로, 본 발명의 약제학적 조성물은 각 물리적으로 구별된 단위가 안전하고 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 함유하는 단위 용량 형태로 제조되고, 포장될 수 있다. 단위 용량 형태로 제조될 경우, 본 발명의 약제학적 조성물은 전형적으로, 예를 들어 0.5 mg 내지 1 g, 또는 1 mg 내지 700 mg, 또는 5 mg 내지 100 mg의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 전형적으로 1가지 본 발명의 화합물을 함유한다. 그러나, 어떤 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 1가지 이상의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 본 발명의 약제학적 조성물은 2가지 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다. 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 1종 이상의 추가적인 약제학적으로 활성인 화합물을 임의로 더 포함할 수 있다.

본원에 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용되는 부형제"는 형태 또는 경도를 약제학적 조성물에 부여하기 위해 포함된 약제학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 각 부형제는 환자에게 투여되었을 때 본 발명의 화합물의 효능을 실질적으로 감소시킬 상호작용 및 약제학적으로 허용되지 않는 약제학적 조성물을 생성할 수 있는 상호작용이 회피되도록 혼합하였을 때 약제학적 조성물의 다른 성분과 상용성이 있어야만 한다. 또한, 각 부형제는 당연히 약제학적으로 허용되도록 충분히 고순도여야만 한다.

본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 부형제들은 전형적으로, 목적하는 투여 경로를 통해 환자에게 투여하기 위해 조정된 투여 형태로 제제화될 것이다. 예를 들어, 투여 형태는 (1) 정제, 캡슐, 캡렛(caplet), 알약, 트로키제, 분말, 시럽, 엘릭서, 현탁액, 용액, 에멀전, 사켓(sachet), 및 교갑(cachet)과 같은 경구 투여; (2) 멸균 용액, 현탁액, 및 제구성용 분말과 같은 비경구 투여; (3) 경피 패치와 같은 경피 투여; (4) 좌제와 같은 직장 투여; (5) 에어로졸, 용액, 및 건조 분말과 같은 흡입; 및 (6) 크림, 연고, 로션, 용액, 페이스트, 스프레이, 거품(foam), 및 겔과 같은 국소 투여용으로 조정된 것을 포함한다.

적절한 약제학적으로 허용되는 부형제는 선택된 특정한 투여 형태에 따라 달라질 것이다. 또한, 적절한 약제학적으로 허용되는 부형제는 조성물 내에서 수행할 수 있는 특정한 기능에 따라 선택될 수 있다. 예를 들어, 몇몇 약제학적으로 허용되는 부형제는 단일 투여 형태 생산을 용이하게 하는 능력으로 인해 선택될 수 있다. 몇몇 약제학적으로 허용되는 부형제는 안정한 투여 형태의 생산을 용이하게 하는 능력으로 인해 선택될 수 있다. 몇몇 약제학적으로 허용되는 부형제는 본 발명의 화합물 또는 화합물들이 환자에 투여되어 어떤 장기, 또는 신체의 부분에서 다른 장기, 또는 신체의 부분으로 전달 또는 수송되는 것을 용이하게 하는 능력으로 인해 선택될 수 있다. 몇몇 약제학적으로 허용되는 부형제는 환자의 복약순응도를 증진시키는 능력으로 인해 선택될 수 있다.

적절한 약제학적으로 허용되는 부형제는 희석제, 충전제, 결합제, 붕해제, 활택제, 윤활제, 과립화제, 코팅제, 습윤제, 용매, 공용매, 현탁화제, 유화제, 감미제, 착향제, 향 차폐제(flavor masking agent), 착색제, 항케이킹제(anticaking agent), 습

제(hemectant), 킬레이트화제, 가소제, 점도증진제, 항산화제, 보존제, 안정제, 계면활성제, 및 완충제와 같은 유형의 부형제를 포함한다. 당업자는 몇몇 약제학적으로 허용되는 부형제가 1가지 이상의 기능을 할 수 있고, 제제 내에 얼마나 많은 부형제가 존재하는지 그리고 어떤 다른 구성 성분이 존재하는 지에 따라 별도의 기능을 할 수 있음을 이해할 것이다.

당업자는 본 발명에 사용될 적절한 약제학적으로 허용되는 부형제의 적절한 양을 선택할 수 있는 지식 및 기술을 가진다. 또한, 약제학적으로 허용되는 부형제를 기술한 다수의 자료 및 적절한 약제학적으로 허용되는 부형제를 선택하는 데 유용할 수 있는 다수의 자료가 당업자가 이용가능하다. 예로는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company)], 문헌[The Handbook of Pharmaceutical Additives(Gower Publishing Limited)], 문헌[The Handbook of Pharmaceutical Excipients(the American Pharmaceutical Association 및 the Pharmaceutical Press)]이 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 당업자에게 공지된 기술 및 방법을 이용하여 제조된다. 당업계에서 일반적으로 이용되는 몇몇 방법은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company)]에 기술되어 있다.

한 측면에서, 본 발명은 안전하고 효과적인 양의 본 발명의 화합물 및 희석제 또는 충전제를 포함한 정제 또는 캡슐과 같은 고체 경구 투여 형태에 관한 것이다. 적절한 희석제 또는 충전제는 락토오스, 수크로오스, 텍스트로오스, 만니톨, 소르비톨, 전분(예를 들어, 옥수수 전분, 감자 전분, 및 예비-젤라틴화된 전분), 셀룰로오스 및 그의 유도체(예를 들어, 미세결정형 셀룰로오스), 칼슘 술페이트, 및 이염기성 칼슘 포스페이트를 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 결합제를 더 포함할 수 있다. 적절한 결합제는 전분(예를 들어, 옥수수 전분, 감자 전분, 및 예비-젤라틴화된 전분), 젤라틴, 아라비아 고무, 알긴산 나트륨, 알긴산, 트라가칸트, 구아 검(guar gum), 포비돈, 및 셀룰로오스 및 그의 유도체(예를 들어, 미세결정형 셀룰로오스)를 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 붕해제를 더 포함할 수 있다. 적절한 붕해제는 크로스포비돈, 전분 글리콜산 나트륨, 크로스카르멜로오스(croscarmellose), 알긴산, 및 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨을 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 활택제를 더 포함할 수 있다. 적절한 활택제는 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 칼슘, 및 탈크를 포함한다.

적절하다면, 경구 투여를 위한 용량 단위 제제는 마이크로캡슐화할 수 있다. 또한 조성물은, 예를 들어 미립물질을 중합체, 왁스 또는 유사체에 코팅 또는 개재시킴으로써 지속적 방출 또는 서방 되도록 제조될 수 있다.

또한 본 발명의 화합물은 표적화 가능한 약물 담체로서의 가용성 중합체와 결합될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시에틸아스파르타미드페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시드폴리리신을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은, 예를 들어 폴리락트산, 폴랩실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 히드로겔의 가교 또는 친양매성 블록 공중합체와 같은 약물의 제어 방출을 획득하는 데 유용한 생분해성 중합체 종류와 결합할 수 있다.

또다른 측면에서, 본 발명은 액체 경구 투여 형태에 관한 것이다. 용액, 시럽 및 엘릭서와 같은 경구 액체는 용량 단위 형태로 제조될 수 있으므로, 주어진 양은 본 발명의 화합물을 미리 결정된 양으로 함유한다. 시럽은 적절하게 맛을 낸 수용액에 본 발명의 화합물을 용해시킴으로써 제조할 수 있고, 반면 엘릭서는 무독성 알콜성 비히클을 사용함으로써 제조된다. 현탁액은 무독성 비히클에 본 발명의 화합물을 분산시킴으로써 제제화될 수 있다. 에톡실화된 이소스테아릴 알콜 및 폴리옥시 에틸렌 소르비톨 에테르와 같은 가용화제 및 유화제, 보존제, 페퍼민트 오일 또는 천연 감미료 또는 사카린 또는 다른 인공 감미료 등과 같은 향미 첨가제 또한 첨가될 수 있다.

또다른 측면에서, 본 발명은 흡입에 의해 환자에게 투여되도록 조정된 투여 형태에 관한 것이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 건조 분말, 에어로졸, 현탁액, 또는 용액으로서 폐 내로 흡입될 수 있다.

흡입에 의해 폐로 전달되기 위한 건조 분말 조성물은 전형적으로 미세하게 나누어진 분말로서의 본 발명의 화합물과 1종 이상의 미세하게 나누어진 분말로서의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 특히 건조 분말에 사용되기에 적절한 약제학적으로 허용되는 부형제는 당업자에게 공지되어 있으며, 락토오스, 전분, 만니톨, 및 모노-, 디- 및 폴리사카라이드를 포함한다.

건조 분말은 건조 분말 형태 내에 다수(정량이 아닌)의 약제를 저장하기에 적절한 저장소(reservoir)를 가지는 저장소 건조 분말 흡입기(reservoir dry powder inhaler: RDPI)를 통해 환자에게 투여될 수 있다. RDPI는 전형적으로 저장소로부터

터 전달 위치로 각 약물 용량을 계량할 수단을 포함한다. 예를 들어, 계량 수단은 계량컵을 포함할 수 있고, 이 계량컵은 컵이 저장소로부터 약제가 채워질 수 있는 첫 번째 위치에서 계량된 약제 용량이 흡입을 위해 환자에게 이용가능하도록 하는 두 번째 위치로 움직일 수 있다.

별법으로, 건조 분말은 캡슐(예를 들어, 젤라틴 또는 플라스틱), 카트리지 또는 다용량 건조 분말 흡입기(multi-dose dry powder inhaler: MDPI)에 사용하기 위한 블리스터 팩으로 제공될 수 있다. MDPI는 약제의 다수의 정의된 용량(또는 이들의 부분)을 함유(또는 운반)하는 다용량 팩에 약제가 포함된 흡입기이다. 건조 분말이 블리스터 팩으로 제공될 경우, 이는 건조 분말 형태의 약제의 밀봉을 위한 다수의 블리스터를 포함한다. 블리스터는 전형적으로 약제를 용이하게 방출하기 위한 통상적 방식으로 배열된다. 예를 들어, 블리스터는 일반적으로 디스크 형태 블리스터 팩 상에 원형 방식으로 배열될 수 있거나, 또는 블리스터는, 예를 들어 스트립 또는 테이프를 포함하여 가늘고 긴 형태일 수 있다. 각 캡슐, 카트리지, 또는 블리스터는, 예를 들어 20 μg 내지 10 mg의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다.

에어로졸은 본 발명의 화합물을 액화 고압가스에 현탁 또는 용해시킴으로써 생성될 수 있다. 적절한 고압가스는 할로카본, 탄화수소 및 다른 액화 가스를 포함한다. 대표적인 고압가스로는 트리클로로플루오로메탄(고압가스 11), 디클로로플루오로메탄(고압가스 12), 디클로로테트라플루오로에탄(고압가스 114), 테트라플루오로에탄(HFA-134a), 1,1-디플루오로에탄(HFA-152a), 디플루오로메탄(HFA-32), 펜타플루오로에탄(HFA-12), 헵타플루오로프로판(HFA-227a), 퍼플루오로프로판, 퍼플루오로부탄, 퍼플루오로펜탄, 부탄, 이소부탄, 및 펜탄이 있다. 본 발명의 화합물을 포함하는 에어로졸은 전형적으로 정량 흡입기(metered dose inhaler: MDI)를 통해 투여될 것이다. 이러한 장치는 당업자에게 공지되어 있다.

에어로졸은 제제의 물리적 안정성을 개선하기 위해, 밸브 수명을 개선하기 위해, 용해도를 개선하기 위해, 또는 맛을 개선하기 위해, MDI와 함께 사용되는 추가적인 약제학적으로 허용되는 부형제, 예를 들어 계면활성제, 활택제, 공용매 및 다른 부형제를 함유할 수 있다.

또한 본 발명의 화합물을 포함하는 현탁액 및 용액은 분무기를 통해 환자에게 투여될 수 있다. 분무기에 사용되는 용매 또는 현탁제는 물, 수성 염수, 알콜 또는 글리콜(예를 들어, 에탄올, 이소프로필알콜, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리 에틸렌 글리콜, 등) 또는 이들의 혼합물과 같은 임의의 약제학적으로 허용되는 액체일 수 있다. 염수 용액은 투여 후 약리적 활성이 거의 없거나 없는 염을 이용한다. 알칼리 금속 또는 암모늄 할로겐염(예를 들어, 염화나트륨, 염화칼륨)과 같은 유기염 또는 칼륨, 나트륨과 같은 유기염, 또는 예를 들어 아스코르브산, 시트르산, 아세트산, 타르타르산과 같은 유기산 등을 상기 목적을 위해 사용할 수 있다.

다른 약제학적으로 허용되는 부형제를 현탁액 또는 용액에 첨가할 수 있다. 본 발명의 화합물은 무기산(예를 들어, 염산, 질산, 황산 및/또는 인산); 유기산(예를 들어, 아스코르브산, 시트르산, 아세트산, 및 타르타르산 등등); 착화제(예를 들어, EDTA 또는 시트르산 및 이들의 염); 또는 항산화제(비타민 E 또는 아스코르브산)의 첨가에 의해 안정화될 수 있다. 이들은 본 발명의 화합물을 안정하게 하기 위해 단독으로 또는 함께 사용될 수 있다. 벤즈알코니움 클로라이드 또는 벤조산 및 이들의 염과 같은 보존제가 첨가될 수 있다. 계면활성제가 특히 현탁액의 물리적 안정성을 개선하기 위해 첨가될 수 있다. 이들은 레시틴, 디옥틸술포숙신산이나트륨, 올레산 및 소르비탄 에스테르를 포함한다.

경피 투여를 위해 조정된 약제학적 조성물은 지속된 기간 동안 환자의 표피와 밀접하게 접촉한 채 있도록 의도된 분리된 패치로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 활성 성분은 문헌[Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986)]에 일반적으로 기술된 바와 같이, 패치로부터 이온삼투요법(iontophoresis)을 통해 전달될 수 있다.

국소 투여를 위해 조정된 약제학적 조성물은 연고, 크림, 현탁액, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로서 제제화될 수 있다.

눈 또는 다른 외부 조직(예를 들어, 입 및 피부)의 치료를 위해, 조성물은 국소 연고 또는 크림으로 적용될 수 있다. 연고로 제제화된 경우, 본 발명의 화합물은 파라핀 또는 물과 혼합되기 쉬운 연고 기재와 함께 사용될 수 있다. 별법으로, 본 발명의 화합물은 수중유 크림 기재 또는 유중수 기재와 함께 크림으로 제제화될 수 있다.

담체가 고체인 비내 투여를 위해 조정된 약제학적 조성물은 코에 가까이 댄 분말이 든 용기로부터 비내로 신속하게 흡입됨에 따라 투여되는, 예를 들어 입자 크기가 20 내지 500 마이크론인 조대 분말을 포함한다. 비내 스프레이 또는 비내 점적액으로서 투여되기 위한 담체가 액체인 적합한 조성물은 본 발명의 화합물의 수용액 또는 오일 용액을 포함한다.

비경구 투여를 위해 조정된 약제학적 조성물은 항산화제, 완충제, 정균제, 및 제제와 투여 받는 개체의 혈액을 등장으로 만드는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사용액; 및 현탁화제 및 농후제(thickening agent)를 포함할 수 있는

수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 조성물은, 예를 들어 밀봉 앰플 및 바이알과 같은, 단위용량 또는 다회용량 용기에 제공할 수 있고, 사용 직전 단지 멸균 액체 담체(예를 들어, 주사용수)를 첨가하는 동결건조 상태로 저장될 수 있다. 일시적인 주사용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

실시예

하기 실시예는 본 발명을 예증한다. 이들 실시예는 본 발명의 범위를 제한하고자 함이 아니고, 당업자에게 본 발명의 화합물, 조성물의 제조 및 사용, 및 방법에 대한 지침을 제공하기 위함이다. 본 발명의 특정한 실시양태가 기술되어 있으나, 당업자는 본 발명의 본질 및 범위로부터 벗어나지 않고 여러가지 변화 및 개량이 만들어질 수 있음을 이해할 것이다.

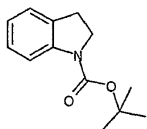
달리 기술되지 않은 한, 모든 출발물질은 상업적 공급자로부터 획득하였고, 추가 정제 없이 사용하였다. 달리 기술되지 않은 한, 모든 온도는 °C(섭씨 온도)로 표시하였다. 달리 기술되지 않은 한, 모든 반응은 실온에서 불활성 기압하에서 수행하였다. 역상 HPLC 정제(달리 기술되지 않은 한)에 대해, 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴 및 0.1% TFA를 함유하는 물을 이용하는 50 X 20 mm I. D. Luna C18 5 μ 컬럼 및 215 nM 및 254 nM에서의 UV 검출이 이용되었다.

핵 자기 공명 스펙트럼은 브루커(Bruker) AC 400 스펙트로미터를 이용하여 400 MHz에서 기록하였다. CDCl_3 는 듀테리올로로포름이고, $\text{DMSO}-d_6$ 는 헥사듀테리오디메틸설폭사이드이고, CD_3OD 는 테트라듀테리오메탄올이다. 화학적 변위는 내부 표준물질 테트라메틸실란으로부터 백만분율(δ) 하강으로 기록되었다. NMR 데이터에 대한 약어는 다음과 같다. s = 단일항, d = 이중항, t = 삼중항, q = 사중항, m = 다중항, dd = 이중항의 이중항, dt = 삼중항의 이중항, app = 겹보기, br = 브로드. J는 헤르츠로 측정된 NMR 커플링 상수를 나타낸다. 질량 스펙트럼은 전기분무(electrospray: ES) 이온화 기술을 이용하여 PE 사이엑스 싱글 콰드러폴(Sciex Single Quadrupole) LC/MS API-150에서 수행되었다. 원소 분석은 퍼킨-엘머(Perkin-Elmer) 240C 원소 분석기를 이용하여 획득하였다.

박층 크로마토그래피에는 아날테크(Analtech) 실리카겔 GF 및 E. 머크(Merck) 실리카겔 60 F-254 박층 플레이트를 이용하였다. 플래쉬 및 중력 크로마토그래피는 모두 E. 머크 키셀겔(Kieselgel) 60(230 내지 400 메쉬) 실리카겔 상에서 수행하였다.

<중간체>

(1) 1,1-디메틸에틸-2,3-디히드로-1H-인돌-1-카르복실레이트



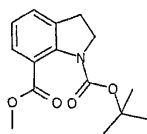
인돌린(10 g, 84 mmol)을 테트라히드로푸란(100 mL)에 용해시키고, 디-tert-부틸디카르보네이트(22 g, 0.1 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 불활성 질소 분위기 하에 실온에서 16 시간 동안 교반시켰다. 테트라히드로푸란을 진공 하에서 제거하고, 진공 증류를 통해 조 생성물 정제하여, 정치시 결정화되는 맑은 연분홍색 오일로서 표제 화합물(15.1g)을 수득하였다(온도: 160 내지 162°C, 압력 1 내지 0.1 mmHg).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.50 (s, 9 H) 3.04 (t, $J=8.7$ Hz, 2 H) 3.89 (t, $J=8.8$ Hz, 2 H) 6.91 (td, $J=7.3$, 0.8 Hz, 1 H) 7.13 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H) 7.18 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H) 7.5-7.8 (bs, 1 H).

별법의 합성:

0°C에서, 교반되는 디클로로메탄(2.5 L) 중 인돌린(250 g, 2.1 mol) 및 트리에틸아민(28.9 mL, 0.21 mol) 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트(458 g, 2.1 mol)를 일부분씩 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 5 시간 동안 교반되는 후, 실온이 되도록 가온하고, 밤새 교반시켰다. 혼합물을 1 N 시트르산(1 L), 포화 중탄산나트륨(1 L), 및 염수(1 L)로 세척하였다. 유기상을 건조시키고(MgSO_4), 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거하여, 정치시 결정화되는 오일을 수득하였다. 조 화합물을 증류(bp 110°C/0.3 mmHg)를 통해 정제하여, 392 g(85%)의 tert-부틸 인돌린-1-카르복실레이트를 수득하였다.

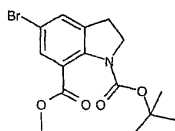
(2) 1-(1,1-디메틸에틸) 7-메틸-2,3-디히드로-1H-인돌-1,7-디카르복실레이트



1,1-디메틸에틸 2,3-디히드로-1H-인돌-1-카르복실레이트(5 g, 22.8 mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸-1,2-에탄디아민(4.6 mL, 30.5 mmol)을 건조 디에틸 에테르(300 mL)에 용해시키고, 아세톤/드라이아이스 조에서 -78°C 로 냉각시켰다. sec-부틸 리튬(시클로헥산 중 1.4 M 용액, 17.6 mL, 24.6 mmol)을 10분에 걸쳐 적가하고 반응물을 상기 온도에서 90 분 동안 교반시켰다. 메틸 클로로포르메이트(8.8 mL, 10.8 g, 0.1 mol)를 혼합물에 첨가하고, 반응물을 1 시간에 걸쳐 실온이 되도록 가온하였다. 혼합물에 물을 주의 깊게 첨가하고, 유기층 분리시키고, 추가의 물로 3 회 세척하였다. 마그네슘 술페이트 상에서 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜, 점착성 황색 고체로서 표제 화합물(4.91 g)을 수득하였다.

LCMS m/z 278(M+ H).

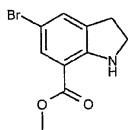
(3) 1-(1,1-디메틸에틸)7-메틸-5-브로모-2,3-디히드로-1H-인돌-1,7-디카르복실레이트



1-(1,1-디메틸에틸) 7-메틸 2,3-디히드로-1H-인돌-1,7-디카르복실레이트(3.1g, 11.2 mmol) 및 N-브로모숙신이미드(2.0 g, 11.2 mmol)를 건조 디클로로메탄(100 mL)에 용해시키고, 질소 분위기 하 실온에서 16 시간 동안 교반시켰다. 반응물을 나트륨 히드록시드 용액(2 M)으로 분배시키고, 분리시키고, 추가의 나트륨 히드록시드 용액으로 세척하였다. 마그네슘 술페이트 상에서 유기층을 건조시키고, 진공에서 농축시켜, 점착성 붉은 고체(3.55 g)로서 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS m/z 356/358(M+ H).

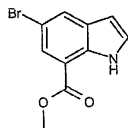
(4) 메틸 5-브로모-2,3-디히드로-1H-인돌-7-카르복실레이트



1-(1,1-디메틸에틸) 7-메틸 5-브로모-2,3-디히드로-1H-인돌-1,7-디카르복실레이트(9 g, 25 mmol)를 트리플루오로아세트산(6 mL)에 용해시키고, 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 디클로로메탄 및 나트륨 히드록시드 용액(2 M)를 첨가하고, 유기층을 수층이 pH 7을 초과할 때까지 나트륨 히드록시드 용액으로 2회 세척하였다. 이후 유기층을 진공에서 농축시켜, 갈색 고체(6.5 g)로서 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS m/z 256/258(M+ H).

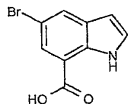
(5) 메틸 5-브로모-1H-인돌-7-카르복실레이트



메틸 5-브로모-2,3-디히드로-1H-인돌-7-카르복실레이트(6.5 g, 25 mmol)를 테트라히드로푸란(100 mL)에 용해시켰다. 활성화된 이산화망간(5 μ m 입자크기, 22 g, 0.25 mol)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반시켰다. 22 g의 활성화된 이산화망간을 더 첨가하고, 반응물을 96 시간 동안 교반시켰다. 이후 반응물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 진공에서 농축시켜, 베이지색 고체로서 표제 화합물(5.1 g)을 수득하였다.

LCMS m/z 252/254(M+ H).

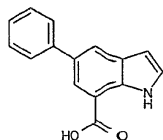
(6) 5-브로모-1H-인돌-7-카르복실산



메틸 5-브로모-1H-인돌-7-카르복실레이트(5 g, 19.7 mmol)를 메탄올(200 mL)에 용해시키고, 물(10 mL) 중 리튬 히드록시드(0.99 g, 41 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 50 시간 동안 가열하였다. 메탄올을 진공 하에서 제거하고, 잔류물을 수성 염산(2 M)으로 희석시켰다. 생성된 침전물을 여과시키고, 가열된 진공 피스톨 내에서 건조시켜, 베이지색 고체(4.7 g)로서 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS m/z 238/240(M+ H).

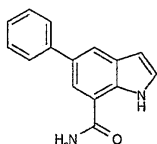
(7) 5-페닐-1H-인돌-7-카르복실산



디옥산(150 mL) 및 물(50 mL) 중 5-브로모-1H-인돌-7-카르복실산(10 g, 41.8 mmol) 용액에 페닐보론산(19.5 g, 159.9 mmol), 탄산세슘(26.0 g, 79.8 mmol), 1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐) 이미다졸리움 클로라이드(2.8 g, 8.2 mmol), 및 팔라듐아세테이트(0.9 g, 4.01 mmol)를 첨가하였다. 반응혼합물을 상온에서 15 분 동안 교반시키고, 이후 80℃에서 15 시간 동안 환류시켰다. 유기 용매를 감압 하에 제거하고, 수층을 6 M 염산으로 pH 1 내지 2가 되도록 조정 한 후, 에틸 아세테이트(350 mL)를 첨가하였다. 유기층을 물로 세척하고(100 mL x 3), 건조시키고, 45℃에서 진한 오일(약 40 mL 용매를 남김)로 농축시키고, -20℃로 냉각시키고, 여과시켰다. 고체를 차가운 에틸 아세테이트로 세척하고(10 mL x 3), 수집하였다. 여과물을 45℃에서 진한 오일로 농축시키고, 이후 -20℃로 냉각시키고, 회백색 고체를 수득하였다. 현탁액을 여과시키고, 차가운 에틸 아세테이트로 세척하였다(5 mL x 3). 상기 절차를 3회 반복한 후 여과물을 폐기하였다.

LCMS m/z 238(M+ H).

(8) 5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



상온에서, DMF(15 mL) 중 5-페닐-1H-인돌-7-카르복실산(1.25 g, 5.25 mmol) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)(3.25 g, 8.55 mmol) 용액에 메탄올(2.0 M 용액 8.5 mL) 중 암모니아 용액을 첨가하였다. 3 시간 후, 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 4% HCl(1 x 50 mL), 물(1 x 50 mL), 염수(1 x 50 mL)로 추출하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여, 황색 고체(1.33 g)를 수득하였다.

LCMS m/z 237(M+ H).

별법의 합성 I:

실온에서, CH_2Cl_2 (100 mL) 및 THF(100 mL)의 혼합물 중 5-페닐-1H-인돌-7-카르복실산(10.0 g, 42.0 mmol) 용액에 N-(3-디메틸아미노프로피)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드(9.66 g, 50.4 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 히드레이트(6.81 g, 50.4 mmol) 및 암모니아(메탄올 중 2 M, 168 mmol, 84 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반시켰다. 모든 용매를 증발시키고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL)와 물(200 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 수층을 에틸 아세테이트(x2)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Mg_2SO_4 상에 건조시키고, 농축시켜, 다음 단계에 쓰이기에 충분히 순수한 생성물을 수득하였다(10 g, 100%).

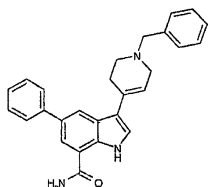
LC-MS m/z 237.2(M+H), 1.94 분.

별법의 합성 II:

5 L 3구 플라스크에 5-브로모-1H-인돌-7-카르복사미드(60 g, 0.251 mole, 1 당량)를 충전하였다. 이후 페닐 보론산(91.88 g, 0.753 mole, 3 당량) 및 칼륨 포스페이트 삼염기(106 g, 0.502 mole, 2 당량)를 첨가하였다. 이후, 질소로 퍼징한 1,4-디옥산(1.2 L, 20 vol wrt 12)을 플라스크에 충전하고, 이어 물(1.2 L, 20 vol wrt 12)을 충전하였다. 이후 2'-(디메틸아미노)-2-비페닐릴-팔라듐(II) 클로라이드 디노르보닐포스핀 착물(7.03 g, 0.0126 mole, 0.05 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 3 시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 냉각시키고, 이후 셀라이트를 통해 여과시켰다. 이후 여과물을 에틸 아세테이트와 염수 사이에 분배시켰다. 층을 분리시키고, 유기물을 진공에서 농축시켰다. 이후 잔류물을 가열하며 아세토니트릴/물(550 mL/50 mL, 10 vol wrt 12)에 용해시켰다. 이후 용액을 교반시키며 물(1.5 L, 30 vol wrt 12)로 처리하였다. 고체를 생성시키고, 여과시켜 수집하고, 3:1 물/아세토니트릴로 세척하고, 이어 뜨거운 물로 세척하고, 이어 40°C에서 진공하에 건조시켜, 목적하는 생성물(57.69 g)을 수득하였다.

MS : (M+H) : 237.

(9) 5-페닐-3-[1-(페닐메틸)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드



메탄올(100 mL) 중 5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(3.11 g, 12 mmol) 용액에 벤질 피페리돈(7.4 g, 36 mmol)을 첨가하고, 이어 156 mL의 NaOMe(MeOH 중 0.5 M)을 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 80°C에서 밤새 가열하였다. 용액을 상온이 되도록 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 및 5% 나트륨 히드록시드 용액의 이중층에 재용해시켰다. 유기상을 염수로 세척하고, 탄산칼륨 상에 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH = 96:3:1)로 정제하여, 목적하는 생성물(2.66 g, 51%)을 수득하였다.

LCMS m/z 408(M+H).

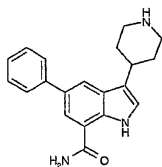
별법의 합성:

5 L 3구 플라스크에 85 중량% 인산(423 mL, 6.16 mole, 25 당량), 벤질 피페리돈(142 mL, 0.733 mole, 3 당량) 및 빙초산(400 mL)을 충전하였다. 생성된 혼합물을 90°C로 가열하였다. 이후 빙초산(755 mL) 중 5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(57.69 g, 0.244 mole, 1 당량) 용액을 일부분씩 첨가하였다. 이후 반응물을 밤새 90°C로 유지시켰다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 냉각시켰다. 이후 이를 2개의 동일한 양으로 나누고, 각각을 천천히 얼음/0.88 암모니아(1 L/1 L)의 분리된 교반 혼합물에 첨가하였다. 또한 발열을 조절하기 위해 드라이아이스/아세톤 조를 사용하였다. 이후 교반시키며 에틸 아세테이트(600 mL)를 혼합물에 첨가하였다. 이후 이를 여과시키고, 고체를 에틸 아세테이트로 잘 세척하였다. 이후 여과물을

분리시키고, 물을 에틸 아세테이트로 재추출하였다. 이후 유기물을 마그네슘 술페이트 상에 건조시키고, 여과시킨 후, 2개의 배치를 합하고, 감압 하에 증발시켰다. 이후 잔류물을 DCM(300 mL) 중 3%(메탄올 중 3.5 M 암모니아)에 용해시켰다. 이후 고체 침전물을 여과를 통해 수집하고, 이후 진공에서 건조시켜, 목적하는 생성물(42.25 g)을 수득하였다.

MS : (M+ H) : 408.

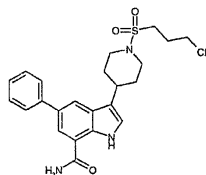
(10) 5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



상온에서, 에탄올(150 mL) 및 아세트산(3 mL) 중 5-페닐-3-[1-(페닐메틸)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드(2.66 g, 6.5 mmol) 용액에 Pd(OH)₂(탄소상 20중량%)(0.8 g)을 첨가하였다. 용액을 2일 동안 1 atm의 수소 하에서 교반시켰다. 이후 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 5% 나트륨 히드록시드 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 감압 하에 제거하여, 목적하는 생성물(1.45 g, 70%)을 수득하였다.

LCMS m/z 320(M+ H).

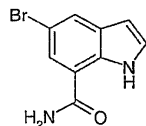
(11) 3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



0℃에서, CH₂Cl₂ 중 5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(404 mg, 1.26 mmol) 용액에 트리에틸아민(0.7 mL, 5.04 mmol) 및 3-클로로프로판술포닐 클로라이드(0.23 mL, 1.89 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(100 mL)와 물(50 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 수층을 CH₂Cl₂(2x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, SPE 카트리지(아미노프로필 NH₂, 500 mg/6 mL)를 통해 여과시킴으로써 정제하여, 표제 화합물(370 mg, 64%)을 수득하였다.

LCMS m/z 460.0(M+ H).

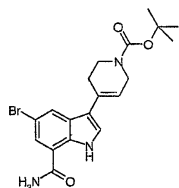
(12) 5-브로모-1H-인돌-7-카르복사미드



실온에서, CH₂Cl₂(100 mL) 중 5-브로모-1H-인돌-7-카르복실산(10.0 g, 42 mmol) 용액에 EDC(9.66 g, 50.4 mmol), HOBT(6.81g, 50.4 mmol) 및 NH₃(MeOH 중 2.0 M, 84 mL, 168 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트(100 mL)와 물(100 mL) 사이에 분배시켰다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하고(100 mLx2), 합한 유기상을 MgSO₄ 상에 건조시키고, 농축시켜 조 생성물(10 g, 98%)을 수득하였다. 상기 조 생성물은 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

LC/MS: m/z 240.0(M+ H), 1.95 분.

(13) 1,1-디메틸에틸-4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트



메탄올(5 mL) 중 5-브로모-1H-인돌-7-카르복사미드(10 g, 41.84 mmol) 용액에 1,1-디메틸에틸 4-옥소-1-피페리딘 카르복실레이트(684 mg, 3.42 mmol) 및 나트륨 메톡시드(THF 중 0.5 M, 13.7 mL, 6.84 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류온도에서 16 시간 동안 교반시켰다. 모든 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100 mL)와 물(100 mL) 사이에 분배시켰다. 합한 유기상을 MgSO_4 상에 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산, 1/1)로 정제하여, 목적하는 생성물(7.4 g, 43 %)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 420.0($M+H$), R_t 2.35 분.

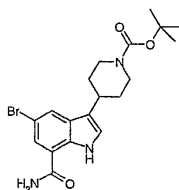
별법의 합성:

10 L CLR에 Boc-피페리돈(270 g, 1.356 mole, 3 당량)을 충전하였다. 이어 85 중량% 인산(782 mL, 11.42 mole, 25 당량) 및 빙초산(2160 mL, 20 vol wrt 12)를 충전하였다. 생성된 혼합물을 90°C로 가열하고, 이어 5-브로모-1H-인돌-7-카르복사미드(108 g, 0.452 mole, 1 당량)를 첨가하고, 이후 CLR에 충전하였다. 이후 혼합물을 90°C로 밤새 유지시켰다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 냉각시키고, 반응기로부터 빼냈다. 이후 0.88 암모니아(3.5 L)를 반응기에 충전하고, 0°C가 되도록 냉각시켰다. 이후 반응 혼합물을 반응기로 다시 천천히 충전시켰다. 첨가 동안 얼음을 첨가하여 온도를 50°C 미만으로 유지시켰다. 이후 침전물을 반응기로부터 빼내고, 여과시켰다. 고체 잔류물을 반응기로 다시 충전시키고, 물(7 L)과 함께 강력하게 교반시켰다. 이후 고체를 재여과시키고, 이후 펌프에서 건조시켰다. 이후 조 생성물을 메탄올(216 mL, 2 vol. wrt 12)에서 분쇄시켰다. 고체를 여과를 통해 수집하고, 메탄올로 잘 세척하였다. 이후 고체를 40°C에서 진공에서 건조시켜, Boc 보호 없이 95 g의 응축된 화합물을 수득하였다. 화합물을 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

10 L CLR에 응축된 화합물(100 g, 0.3125 mole, 1 당량)을 충전하였다. 이어 무수 DMF(1000 mL, 10 vol.)를 충전하였다. 이후 생성된 혼합물을 트리에틸아민(87 mL, 0.627 mole, 2당량)으로 처리하고, 이어 boc-무수물(81.84 g, 0.375 mole, 1.2 당량)로 처리하였다. 이후 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에서 2 시간 동안 교반시켰다. 이후 혼합물을 반응기로부터 물(7.5 L)로 천천히 빼내었다. 이후 혼합물을 20 L 분리기로 옮기고, 에틸 아세테이트와 10% LiCl 사이에 분배시켰다. 층을 분리시키고, 수층을 에틸 아세테이트로 재추출하였다. 이후 합한 유기물을 10% LiCl 용액, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에 건조시키고, 이후 여과시키고, 증발시켰다. 이후 주황색 잔류물을 물에 현탁시키고, 여과시키고, 이후 40°C에서 진공에서 건조시켜, 목적하는 생성물(113 g)을 수득하였다.

MS :($M+H$) : 420.422.

(14) 1,1-디메틸에틸-4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘 카르복실레이트

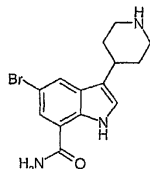


에탄올(600 mL) 중 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘 카르복실레이트(7.41 g, 17.64 mmol) 용액에 산화백금(200 mg, 5%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2 풍선(balloon) 기

압 하에 16 시간 동안 수소 첨가시켰다. 생성된 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산, 1:4에서 2:1v/v로)로 정제하여, 목적하는 생성물(3.6 g, 48%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 422.0(M+H), Rt 2.25 분.

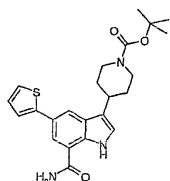
(15) 5-브로모-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



메탄올(10 mL) 중 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (1.56 g, 3.7 mmol) 용액에 디옥산(4 M, 35.5 mL) 중 HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트(50 mL)와 5%의 수성 NaOH(50 mL) 사이에 분배시켰다. 수층을 에틸 아세테이트(2x50 mL)로 세척하고, 합한 유기상을 건조시키고, 감압 하에 농축시켜, 목적하는 생성물(685 mg, 58%)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 이용하였다.

LC/MS: m/z 322.0(M+H), Rt 1.45 분.

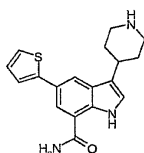
(16) 1,1-디메틸에틸-4-[7-(아미노카르보닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트



디옥산(1.5 mL) 및 물(0.5 mL) 중 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트(95 mg, 0.23 mmol) 용액에 2-티에닐보론산(115.2 mg, 0.92 mmol), Pd(PPh₃)₄(26.6 mg, 10%) 및 탄산칼륨(254 mg, 1.84 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 스미스 신디사이저(Smith synthesizer) 마이크로파에서 150℃에서 20분 동안 가열하였다. 모든 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(10 mL)와 물(10 mL) 사이에 분배시켰다. 유기상을 MgSO₄ 상에 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산, 1/1)로 정제하여, 목적하는 생성물(90 mg, 95%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 426.0(M+H), Rt 2.47 분.

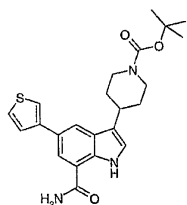
(17) 3-(4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



MeOH(3 mL) 중 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (90 mg, 0.22 mmol) 용액에 HCl(디옥산 중 4.0 M, 2.06 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 2 시간 동안 교반시키고, 이후 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트(10 mL)와 10% 나트륨 히드록시드(10 mL) 사이에 분배시켰다. 수층을 에틸 아세테이트(10 mL x 2)로 추출하고, 합한 유기상을 MgSO₄ 상에 건조시키고, 농축시켜, 조 생성물(53 mg, 77%)을 수득하였다. 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

LC/MS: m/z 326.0(M+ H), Rt 1.49 분.

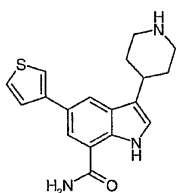
(18) 1,1-디메틸에틸-4-[7-(아미노카르보닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트



중간체 16에 대한 일반적 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 따라서, 디옥산(1.5 mL) 및 물(0.5 mL) 중 1,1-디메틸에틸-4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트(500 mg, 1.18 mmol), 디옥산(3.0 mL) 및 물(1.0 mL) 중 3-티에닐보론산(606 mg, 4.72 mmol), Pd(PPh₃)₄(136 mg, 10%) 및 탄산칼륨(651 mg, 4.72 mmol)을 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하였고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산, 1/1)로 정제하여, 목적하는 생성물(460 mg, 92 %)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 426.0(M+ H), Rt 2.45 분.

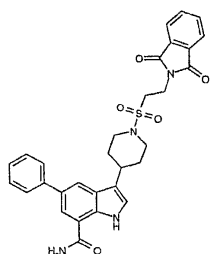
(19) 3-(4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



중간체 17에 대한 일반적 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 따라서, MeOH(5 mL) 중 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트(460 mg, 1.08 mmol) 및 HCl(디옥산 중 4.0 M, 10 mL)를 반응시켜 추가 정제 없이 목적하는 생성물을 생성하였다(260 mg, 74%).

LC/MS: m/z 326.0(M+ H), Rt 1.60 분.

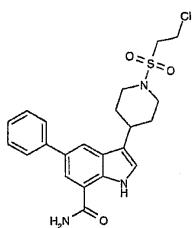
(20) 3-(1-{[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-인돌-7-카르복사미드



0℃에서, CH₂Cl₂ 중 5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(84.8 mg, 0.265 mmol) 용액에 트리에틸아민(0.15 mL, 1.06 mmol) 및 2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에탄술포닐 클로라이드(87.03 mg, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 수층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 마그네슘 술포이트 상에 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여, 조 생성물(90 mg, 61%)을 수득하였다.

LC/MS m/z 557.2(M+ H).

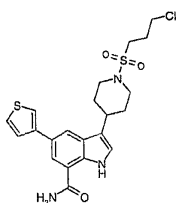
(21) 3-{1-[(2-클로로에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



0℃에서, CH₂Cl₂(5 mL) 중 5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(65 mg, 0.2 mmol) 용액에 triethylamine(0.11 mL, 0.8 mmol) 및 2-클로로에탄술포닐 클로라이드(0.042 mL, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 30 분 동안 교반되는 후, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 수층을 CH₂Cl₂(2x)로 추출하였다. 합한 유기상을 마그네슘 술페이트 상에 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 SPE 카트리지(아미노프로필 NH₂, 500 mg/6 mL)를 통해 여과시킴으로써 정제하여, 목적하는 생성물(26 mg, 32%)을 수득하였다.

LC/MS m/z 445.0(M+H).

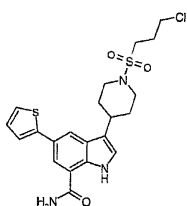
(22) 3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



중간체 11에 대한 일반적 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 3-(4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(220 mg, 0.67 mmol)를 triethylamine(0.4 mL, 2.68 mmol) 및 3-클로로프로필술포닐 클로라이드(0.12 mL, 1.01 mmol)와 반응시켜 표제 화합물(117 mg, 37%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 466.0(M+H), Rt 2.18 분.

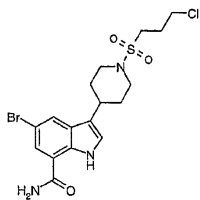
(23) 3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



중간체 11에 대한 일반적 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 3-(4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(275 mg, 0.84 mmol)를 triethylamine(0.35 mL, 2.52 mmol) 및 3-클로로프로필술포닐 클로라이드(0.4 mL, 1.68 mmol)와 반응시켜 표제 화합물(250 mg, 64%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 466.2(M+H), Rt 2.22 분.

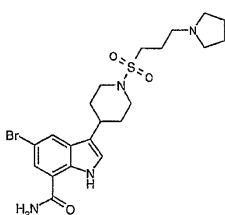
(24) 5-브로모-3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드



중간체 11에 대한 일반적 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 5-브로모-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(875 mg, 2.72 mmol)를 트리에틸 아민(2.27 mL, 16.32 mmol) 및 3-클로로프로필술포닐 클로라이드(0.64 mL, 5.44 mmol)와 반응시켜 표제 화합물(656 mg, 52%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 462.0(M+H), Rt 2.15 분.

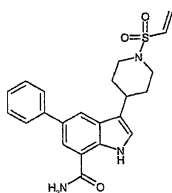
(25) 5-브로모-3-(1-([3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 2에 기재된 아미노술포나미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 5-브로모-3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-카르복사미드(656 mg, 1.41 mmol) 및 피롤리딘(505 mg, 7.05 mmol)을 K₂CO₃(389.16 mg, 2.82 mmol)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(600 mg, 87%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 497.4(M+H), Rt 1.57 분.

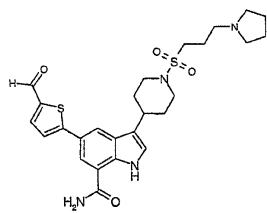
(26) 3-[1-(에테닐술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



0℃에서, CH₂Cl₂ 중 5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(260 mg, 0.8 mmol) 용액에 트리에틸아민(0.44 mL, 3.2 mmol) 및 2-클로로에틸술포닐 클로라이드(0.168 mL, 1.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(100 mL) 및 물(50 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 수층을 CH₂Cl₂(2x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 마그네슘 술포이트 상에 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, SPE 카트리지(아미노프로필 NH₂, 500 mg/6 mL)를 통해 여과함으로써 정제하여 표제 화합물(245 mg, 75%)을 수득하였다.

LCMS m/z 410(MH+H).

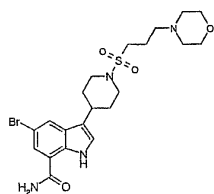
(27) 5-(5-포르밀-2-티에닐)-3-(1-([3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐)-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



THF(5 mL) 중 5-[5-(히드록시메틸)-2-티에닐]-3-(1-([3-(1-피롤리디닐)프로필] 술폰닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(14.4 mg, 0.027 mmol) 용액에 MnO_2 (71.7 mg, 0.81 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 이후 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여과물을 수집하고, 감압하에 농축시켜 조 생성물(8.3 mg, 58%)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 이용하였다.

LC/MS: m/z 529.4(M+H), Rt 1.67 분.

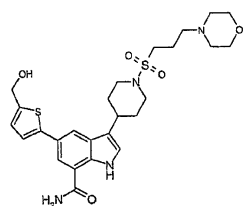
(28) 5-브로모-3-(1-([3-(4-모르폴리닐)프로필]술폰닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 2에 기재된 아미노술폰아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 5-브로모-3-(1-([3-(4-모르폴리닐)프로필]술폰닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(1.81 mmol) 및 모르폴린(0.8 mL, 9.05 mmol)을 K_2CO_3 (500 mg, 3.62 mmol)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H_2O (0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH_3CN (0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물(426 mg, 51%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 462.2(M+H), Rt 2.14 분.

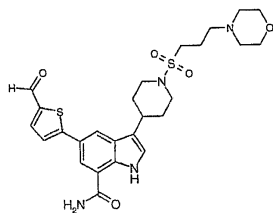
(29) 5-[5-(히드록시메틸)-2-티에닐]-3-(1-([3-(4-모르폴리닐)프로필]술폰닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



중간체 16에 대한 일반적 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 따라서, 디옥산(3 mL) 및 물(1mL) 중 5-브로모-3-(1-([3-(4-모르폴리닐)프로필]술폰닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(400 mg, 0.78 mmol), [5-(히드록시메틸)-2-티에닐]보론산(493 mg, 3.12 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (90 mg, 10%) 및 탄산칼륨(861 mg, 6.24 mmol)를 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 플레쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산, 1/1)로 정제하여 목적하는 생성물(83mg, 20%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 547.4(M+H), Rt 1.38 분.

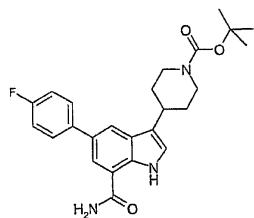
(30) 5-(5-포르밀-2-티에닐)-3-(1-([3-(4-모르폴리닐)프로필]술폰닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



THF(10 mL) 중 5-[5-(히드록시메틸)-2-티에닐]-3-(1-{[3-(4-모르폴리닐) 프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(82.5 mg, 0.015 mmol) 용액에 MnO_2 (391 mg, 4.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 이후 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여과물을 수집하고, 감압하에 농축시켜 조 생성물(60 mg, 73%)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 이용하였다.

LC/MS: m/z 545.0(M+H), Rt 1.62 분.

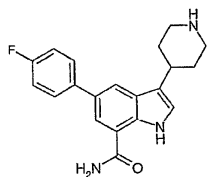
(31) 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트



중간체 16에 대한 일반적 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 따라서, 디옥산(3 mL) 및 물(1 mL) 중 1,1-디메틸에틸-4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘 카르복실레이트(100 mg, 0.24 mmol), (4-플루오로페닐)보론산(134 mg, 0.98 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (28 mg, 10%) 및 탄산칼륨(265 mg, 1.92 mmol)를 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산, 1/1)로 정제하여 목적하는 생성물(92.8 mg, 90 %)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 339.4(M+H), Rt 2.92 분.

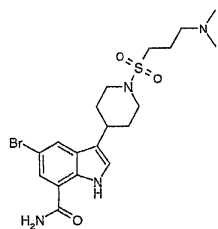
(32) 5-(4-플루오로페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



메탄올(10 mL) 중 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트(92.9 g, 0.205 mmol) 용액에 디옥산(4 M, 2.01 mL) 중 HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트(50 mL)와 5%의 수성 NaOH(50 mL) 사이에 분배시켰다. 수층을 에틸 아세테이트(2x50 mL)로 세척하고, 합한 유기상을 건조시키고, 감압하에 농축시켜 목적하는 생성물(55.9 mg, 78%)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 이용하였다.

LC/MS: m/z 338.6(M+H), Rt 1.53 분.

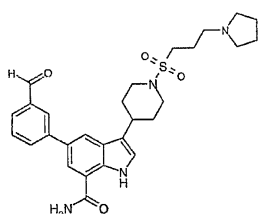
(33) 5-브로모-3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 2에 기재된 아미노술폰아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 5-브로모-3-(1-[(3-클로로프로필)술폰닐]-4-피페리디닐)-1H-인돌-카르복사미드(434 mg, 0.93 mmol) 및 THF 디메틸 아민(7 mL, 14 mmol) 중 2 M을 K_2CO_3 (650 mg, 4.7 mmol) 및 NaI(10 mg)의 존재하에 반응시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B로 용리(여기서, A = H_2O (0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH_3CN (0.1% 트리플루오로아세트산)임)하여 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물(220 mg, 50%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 471.4(M+H), Rt 1.39 분.

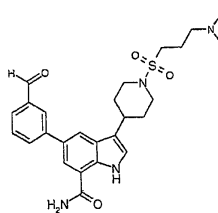
(34) 5-(3-포르밀페닐)-3-(1-([3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



THF(60 mL) 중 5-[3-(히드록시메틸)페닐]-3-(1-([3-(1-피롤리디닐)프로필]술폰닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(250 mg, 0.477 mmol) 용액에 MnO_2 (1.3 g, 14.30 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 이후 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여과물을 수집하고, 감압하에 농축시켜 조 생성물(150 mg, 60%)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 이용하였다.

LC/MS: m/z 525.6(M+H), Rt 1.50 분.

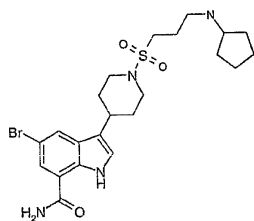
(35) 3-(1-([3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐)-4-피페리디닐)-5-(3-포르밀페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



THF(60 mL) 중 3-(1-([3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐)-4-피페리디닐)-5-[3-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드(230 mg, 0.47 mmol) 용액에 MnO_2 (1.3 g, 14.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 이후 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여과물을 수집하고, 감압하에 농축시켜 조 생성물(150 mg, 65%)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 이용하였다.

LC/MS: m/z 499.6(M+H), Rt 1.55 분.

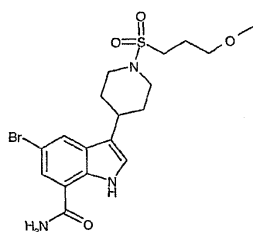
(36) 5-브로모-3-(1-([3-시클로헥틸아미노]프로필]술폰닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 2에 기재된 아미노술폰아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 5-브로모-3-{1-[(3-클로로프로필)술폰일]-4-피페리디닐}-1H-인돌-카르복사미드(2.00 g, 4.320 mmol) 및 시클로펜틸 아민(2.73 mL, 21.6 mmol)을 K_2CO_3 (2.4 g, 17.3 mmol) 및 NaI(80 mg, 0.433 mmol)의 존재하에 반응시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B로 용리(여기서, A = H_2O (0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH_3CN (0.1% 트리플루오로아세트산)임)하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(176 mg, 8%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 513.2(M+H), Rt 1.54 분.

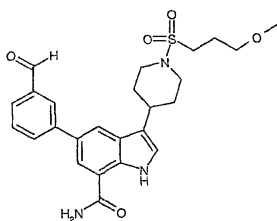
(37) 5-브로모-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



메탄올(1mL) 중 5-브로모-3-{1-[(3-클로로프로필)술폰일]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드(23 mg, 0.050 mmol), 0.1M NaOMe(1 mL)의 혼합물을 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC(물/ CH_3CN , 0.1% TFA 10 내지 90%)로 정제하여 표제 화합물(18.0 mg, 78%)을 수득하였다.

LC/MS: 458.2 r.t: 2.13 분.

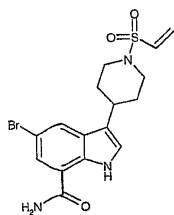
(38) 5-(3-포르밀페닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



디옥산(6.0 mL) 및 물(2.0 mL) 중 5-브로모-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술폰일}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(420 mg, 0.9 mmol) 용액에 (3-포르밀페닐)보론산(750.0 mg, 5.0 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (100.0 mg, 10%) 및 탄산 세슘(800 mg, 1.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 스미스 신디사이저 마이크로파에서 160°C에서 20분 동안 가열하였다. 모든 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산, 1/1)로 정제하여 목적하는 생성물(300.0 mg, 70%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 484.2(M+H), Rt 2.06 분.

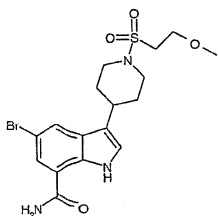
(39) 5-브로모-3-[1-(에테닐술폰일)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드



실온에서, 메틸렌 클로라이드 중 5-브로모-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(500 mg, 1.3 mmol) 용액에 트리에틸아민(0.44 mL, 3.2 mmol) 및 2-클로로에틸술포닐 클로라이드(0.168 mL, 1.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 콤비플래쉬(combiflash)로 정제하여 표제 화합물(150 mg, 75%)을 수득하였다.

LCMS m/z 413.8(M+ H), 1.96 분.

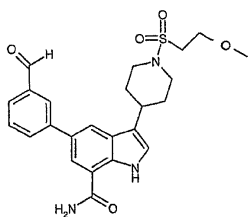
(40) 5-브로모-3-(1-{[2-(메틸옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



메탄올(25%, 1.0 mL) 중 5-브로모-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드(150 mg, 0.36 mmol), 나트륨 메톡사이드의 혼합물 및 메탄올(2.0 mL)을 80℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 이후 반응 혼합물을 감압하여 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬로 정제하여 표제 화합물(100.0 mg, 63%)을 수득하였다.

LC/MS: 444.4 r.t: 1.90 분.

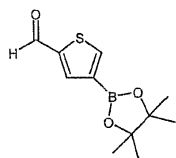
(41) 5-(3-포르밀페닐)-3-(1-{[2-(메틸옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



디옥산(3.0 mL) 및 물(1.0 ml) 중 5-브로모-3-(1-{[2-(메틸옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(100 mg, 0.22 mmol) 용액에 (3-포르밀페닐)보론산(186 mg, 1.25 mmol), Pd(PPh₃)₄(25.0 mg, 10%) 및 탄산세슘(200 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 스미스 신디사이저 마이크로파에서 160℃에서 20분 동안 가열하였다. 모든 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산, 1/1)로 정제하여 목적하는 생성물(50.0 mg, 48%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 470.4(M+ H), Rt 1.95 분.

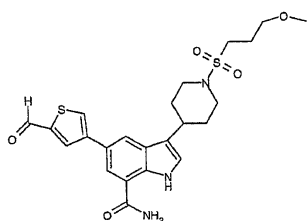
(42) 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2-티오펜카르브알데히드



DME(18 mL) 중 4-브로모-2-티오펜카르브알데히드(500 mg, 2.61mmol)에 비스(피나콜라토)디보론(865 mg, 3.403 mmol), 칼륨 아세테이트(667 mg, 6.81mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (96 mg, 0.131 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파에서 150℃에서 20 분 동안 가열하였다. 이후 모든 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100 mL)와 물(100 mL) 사이에 분배시켰다. 수층을 에틸 아세테이트(2x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, Mg_2SO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 콤비플래쉬(헥산/에틸 아세테이트, 1% 내지 30% 에틸 아세테이트, 20 분)로 정제하여 표제 화합물(550 mg, 88%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z, 238.2(M+H), 1.88 분.

(43) 5-(5-포르밀-3-티에닐)-3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드

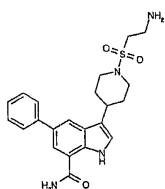


디옥산(4.5 mL) 및 물(1.5 mL)의 혼합물 중 5-브로모-3-(1-([3-(메틸옥시)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(170 mg, 0.37 mmol)에 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2-티오펜카르브알데히드(265.2 mg, 1.11 mmol), 탄산칼륨(309 mg, 2.22 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (44.2 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파에서 150℃에서 20 분 동안 가열하였다. 이후 모든 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(50 mL)와 물(50 mL) 사이에 분배시켰다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다(2x50 mL). 합한 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, Mg_2SO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 콤비플래쉬(디클로로메탄/메탄올, 1% 내지 40% 메탄올, 25 분)로 정제하여 표제 화합물(110 mg, 61%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z, 490.2(M+H), 2.00 분.

<실시예>

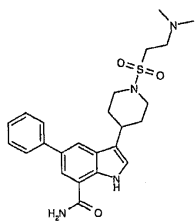
(1) 3-(1-([2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸] 술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실온에서, EtOH(2 mL) 중 3-(1-([2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸] 술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(70 mg, 0.13 mmol) 용액에 히드라진(0.3 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H_2O (0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH_3CN (0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(26.9 mg, 50%)을 수득하였다.

LC/MS m/z 427.0(M+H).

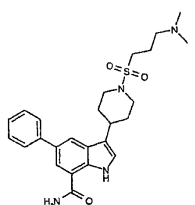
(2) 3-(1-{[2-(디메틸아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



CH₃CN(5 mL) 중 3-{1-[2-(2-클로로에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(26 mg, 0.063 mmol) 용액에 디메틸아민(0.16 mL, 0.315 mmol), K₂CO₃(35 mg, 0.252 mmol) 및 NaI(cat. 0.5 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 마그네슘 술포이트 상에 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(CH₃CN/물, 0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물(14 mg, 48%)을 수득하였다.

LC/MS m/z 455.2(M+H).

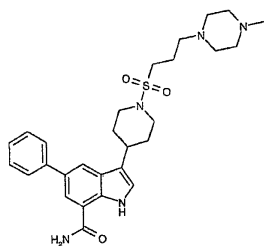
(3) 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 2에 기재된 아미노술포나미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-{1-[3-(2-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(47 mg, 0.1 mmol) 및 디메틸아민(THF 중 2.0M, 0.5 mL, 0.5 mmol)를 K₂CO₃(55.2 mg, 0.4 mmol) 및 NaI(Cat. 1.51 mg)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(8.7 mg, 19%)을 수득하였다.

LC/MS m/z 469.0(M+H).

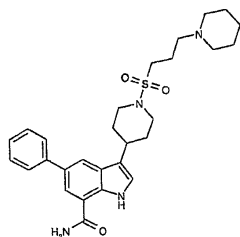
(4) 3-(1-{[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 2에 기재된 아미노술포나미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-{1-[3-(2-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(65 mg, 0.14 mmol) 및 1-메틸피페라진(70.5 mg, 0.7 mmol)를 K₂CO₃(77.3 mg, 0.56 mmol) 및 NaI(Cat. 2.13 mg)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(52.7 mg, 71%)을 수득하였다.

LC/MS m/z 524.2(M+H).

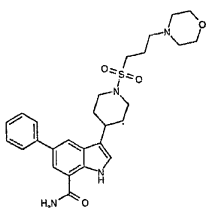
(5) 5-페닐-3-(1-([3-(1-피페리디닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 2에 기재된 아미노술포아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-(1-[(3-클로로프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(62 mg, 0.13 mmol) 및 피페리딘(55.25 mg, 0.65 mmol)을 K₂CO₃(72 mg, 0.56 mmol) 및 NaI(Cat. 2.0 mg)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(31.5 mg, 46%)을 수득하였다.

LC/MS m/z 509.2(M+H).

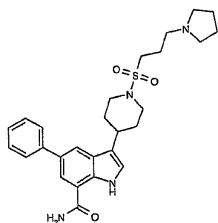
(6) 3-(1-([3-(4-모르폴리닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 2에 기재된 아미노술포아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-(1-[(3-클로로프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(60 mg, 0.13 mmol) 및 모르폴린(56.63 mg, 0.65 mmol)을 K₂CO₃(77 mg, 0.56 mmol) 및 NaI(Cat. 2.13 mg)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(20 mg, 30%)을 수득하였다.

LC/MS m/z 511.0(M+H).

(7) 5-페닐-3-(1-([3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드

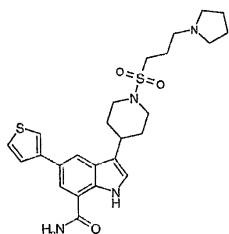


실시예 2에 기재된 아미노술포아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-(1-[(3-클로로프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(60 mg, 0.13 mmol) 및 피롤리딘(46.2 mg, 0.65 mmol)을 K₂CO₃(77 mg, 0.56

mmol) 및 NaI(Cat. 2.13 mg)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(27 mg, 42%)을 수득하였다.

LC/MS m/z 495.4(M+H).

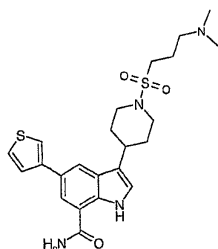
(8) 3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 2에 기재된 아미노술포아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(55 mg, 0.12 mmol) 및 피롤리딘(42.6 mg, 0.60 mmol)을 K₂CO₃(84.6 mg, 0.24 mmol) 및 NaI(Cat. 5 mg)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(23.2 mg, 39%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 501.4(M+H) Rt 1.66 분.

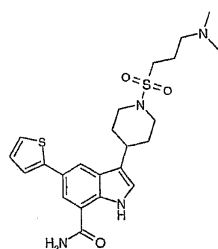
(9) 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 2에 기재된 아미노술포아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(50 mg, 0.12 mmol) 및 THF(0.3 mL, 0.60 mmol) 중 2 M 디메틸 아민을 K₂CO₃(84.6 mg, 0.24 mmol) 및 NaI(Cat. 5 mg)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(17.1 mg, 30%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 475.4(M+H) Rt 1.64 분.

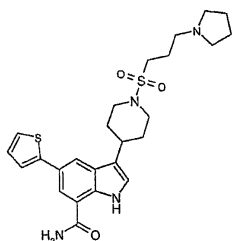
(10) 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 2에 기재된 아미노술폰아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술폰닐]-4-피페리딘}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(50 mg, 0.12 mmol) 및 THF(0.3 mL, 0.60 mmol) 중 2M 디메틸 아민을 80℃에서 K₂CO₃(74 mg, 0.55 mmol) 및 NaI(Cat. 5 mg)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B (여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(35 mg, 61%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 475.4(M+H) Rt 1.55 분.

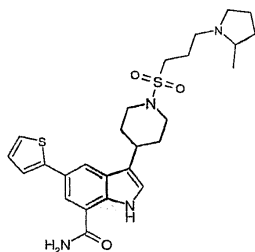
(11) 3-(1-{[3-(1-피롤리딘)프로필]술폰닐}-4-피페리딘)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 2에 기재된 아미노술폰아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술폰닐]-4-피페리딘}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(50 mg, 0.12 mmol) 및 피롤리딘(45 μ l, 0.60 mmol)을 80℃에서 K₂CO₃(74 mg, 0.55 mmol) 및 NaI(Cat. 5 mg)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(41.2 mg, 68%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 501.4(M+H) Rt 1.57 분.

(12) 3-(1-{[3-(2-메틸-1-피롤리딘)프로필]술폰닐}-4-피페리딘)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 2에 기재된 아미노술폰아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술폰닐]-4-피페리딘}-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(50 mg, 0.12 mmol) 및 2-메틸피롤리딘(56 μ l, 0.60 mmol)을 80℃에서 K₂CO₃(74 mg, 0.55 mmol) 및 NaI(Cat. 5 mg)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(36.5 mg, 59%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 515.4(M+H) Rt 1.60 분.

(13) 3-(1-{[3-(시클로펜틸아미노)프로필]술폰닐}-4-피페리딘)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드

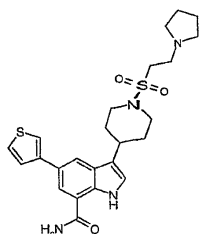
NC(=O)c1cc2c(c1)c(c[nH]2)C3CCN(CC3)S(=O)(=O)CCN4CCOCC4O=C1C(=C2C(=C1)N(C2)C3CCN(C3)S(=O)(=O)CCN4CCCCC4)C(=O)N5C=CC=C5

- 97 -

mmol) 및 NaI(Cat. 5 mg)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(14 mg, 39%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 501.4(M+H) Rt 1.73 분.

(16) 3-(1-([2-(1-피롤리디닐)에틸]술포닐)-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드

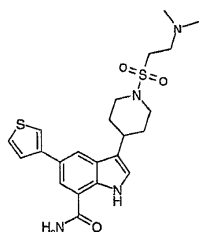


중간체 11에 대한 절차에 따라 3-{1-[(2-클로로에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드를 제조하였다. 3-(4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(30 mg, 0.09 mmol)를 트리에틸 아민(0.025 mL, 0.18 mmol) 및 2-클로로에틸술포닐 클로라이드(0.012 mL, 1.08 mmol)와 반응시켜 3-{1-[(2-클로로에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드를 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 이용하였다.

실시에 2에 기재된 아미노술포나미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(2-클로로에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(0.09 mmol) 및 피롤리딘(0.03 mL, 0.45 mmol)을 K₂CO₃(44 mg, 0.45 mmol) 및 NaI(Cat. 5 mg)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(12.4 mg, 28%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 487.2(M+H) Rt 1.63 분.

(17) 3-(1-([2-(디메틸아미노)에틸]술포닐)-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드

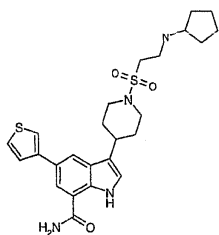


중간체 11에 대한 절차에 따라 3-{1-[(2-클로로에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드를 제조하였다. 3-(4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(30 mg, 0.09 mmol)를 트리에틸 아민(0.025 mL, 0.18 mmol) 및 2-클로로에틸술포닐 클로라이드(0.012 mL, 1.08 mmol)와 반응시켜 3-{1-[(2-클로로에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 이용하였다.

실시에 2에 기재된 아미노술포나미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(2-클로로에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(0.09 mmol) 및 THF(0.225 mL, 0.45 mmol) 중 2M 디메틸 아민을 K₂CO₃(44 mg, 0.45 mmol) 및 NaI(Cat. 5 mg)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(5.5 mg, 13%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 461.2(M+H) Rt 1.42 분.

(18) 3-(1-([2-(시클로펜틸아미노)에틸]술포닐)-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드

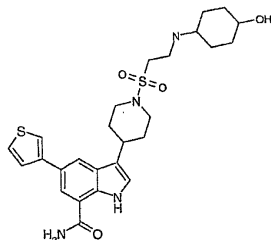


중간체 11에 대한 절차에 따라 3-{1-[(2-클로로에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드를 제조하였다. 3-(4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(30 mg, 0.09 mmol)를 트리에틸 아민(0.025 mL, 0.18 mmol) 및 2-클로로에틸술포닐 클로라이드(0.012 mL, 1.08 mmol)와 반응시켜 3-{1-[(2-클로로에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 이용하였다.

실시에 2에 기재된 아미노술폰아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(2-클로로에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(0.09 mmol) 및 시클로펜틸 아민(0.04 mL, 0.45 mmol)을 K₂CO₃(44 mg, 0.45 mmol) 및 NaI(Cat. 5 mg)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(7.1mg, 16%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 501.2(M+H) Rt 1.60 분.

(19) 3-[1-([2-[(4-히드록시시클로헥실)아미노]에틸]술포닐)-4-피페리디닐]-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드

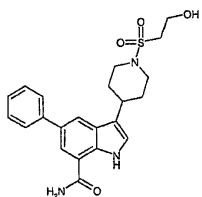


중간체 11에 대한 절차에 따라 3-{1-[(2-클로로에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드를 제조하였다. 3-(4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(30 mg, 0.09 mmol)를 트리에틸 아민(0.025 mL, 0.18 mmol) 및 2-클로로에틸술포닐 클로라이드(0.012 mL, 1.08 mmol)와 반응시켜 3-{1-[(2-클로로에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 이용하였다.

실시에 2에 기재된 아미노술폰아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(2-클로로에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(0.09 mmol) 및 4-아미노시클로헥사놀(33.4 mg, 0.45 mmol)을 K₂CO₃(44 mg, 0.45 mmol) 및 NaI(Cat. 5 mg)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(3.6 mg, 7.7%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 517.2(M+H) Rt 1.40 분.

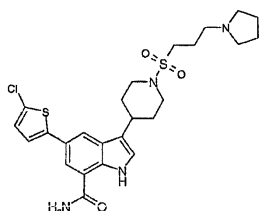
(20) 3-{1-[(2-히드록시에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



DMSO 중 3-[1-(에테닐술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(26 mg, 0.063 mmol) 및 수성 6 M NaOH(0.2 mL)의 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 이후 반응 혼합물을 여과시키고, 역상 HPLC(물/ CH₃CN, 0.1% TFA 3 내지 70%)로 정제하여 표제 화합물(16 mg, 59%)을 수득하였다.

LC/MS: 428.2 r.t: 1.79 분.

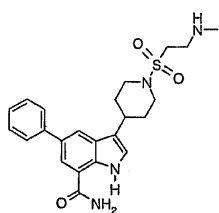
(21) 5-(5-클로로-2-티에닐)-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



중간체 16에 기술된 일반적 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 따라서, 디옥산(3 mL) 및 물(1 mL) 중 15-브로모-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(95 mg, 0.19 mmol), 5-클로로-2-티에닐보론산(123 mg, 0.76 mmol), Pd(PPh₃)₄(22.2 mg, 10%) 및 디옥산(3.0 mL) 및 물(1.0 mL) 중 탄산칼륨(211 mg, 1.52 mmol)를 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(11mg, 11%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 535.0(M+ H), Rt 1.84 분.

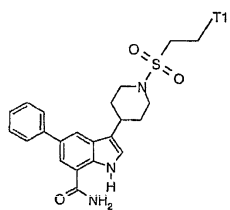
(22) 3-(1-{[2-(메틸아미노)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



CH₃CN(1.0 mL) 중 3-[1-(에테닐술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(26 mg, 0.063 mmol) 용액에 메틸아민(19.5 mg, 0.63 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 80℃에서 밤새 가열하였다. 이후 반응 혼합물을 역상 HPLC(물/CH₃CN, 0.1% TFA 10 내지 90%)로 정제하여 표제 화합물(15 mg, 54%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 414.4.0(M+ H), Rt 1.61 분.

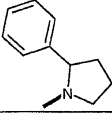
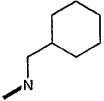
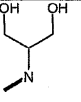
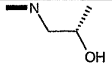
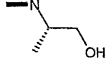
메틸아민을 적절한 아민으로 대체한 것을 제외하고, 실시예 22에 기재된 일반적 절차에 따라, 하기 표 1에 열거된 화합물을 제조하였다.

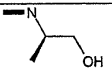
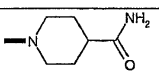
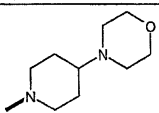
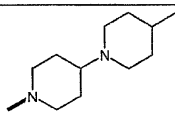
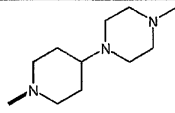
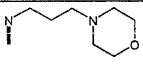
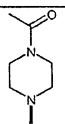


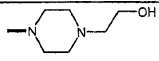
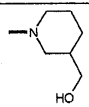
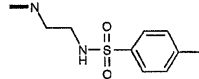
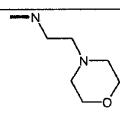
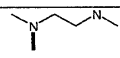
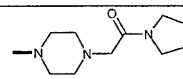
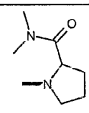
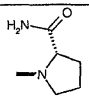
[표 1]

실시예	T1	MS [M] ⁺	Rt (분)
23		495.4	1.79
24		510.4	1.69

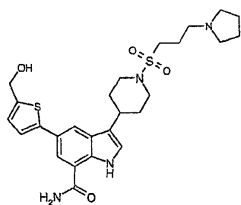
25		512.6	1.87
26		497.6	1.64
27		540.2	1.59
28		495.4	1.78
29		481.2	1.68
30		517.4	1.86
31		481.2	1.70
32		511.2	1.62
33		526.6	1.52
34		578.6	1.52

35		483.4	1.76
36		557.4	1.98
37		509.4	1.80
38		523.6	1.93
39		501.5	1.49
40		455.2	1.63
41		469.4	1.55
42		471.6	1.55
43		485.4	1.51
44		485.4	1.52

45		485.4	1.52
46		538.4	1.60
47		580.8	1.52
48		498.7	1.53
49		592.4	1.61
50		593.4	1.44
51		485.7	1.85
52		554.6	1.67
53		538.7	1.71

54		540.7	1.69
55		525.6	1.70
56		624.4	1.96
57		540.4	1.56
58		498.8	1.65
59		607.8	1.83
60		552.6	1.87
61		511.4	1.78
62		524.4	1.77

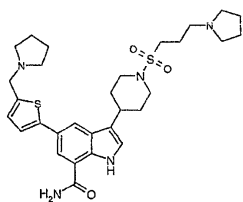
(63) 5-[5-(히드록시메틸)-2-티에닐]-3-(1-([3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



중간체 16에 기재된 일반적 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 따라서, 디옥산(3 mL) 및 물(1 mL) 중 5-브로모-3-(1-([3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(95 mg, 0.19 mmol), [5-(히드록시메틸)-2-티에닐]보론산(120 mg, 0.76 mmol), Pd(PPh₃)₄(22.2 mg, 10%) 및 탄산칼륨(211 mg, 1.52 mmol)를 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산, 1/1)로 정제하여 목적하는 생성물(25 mg, 25 %)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 531.4(M+H), Rt 1.44 분.

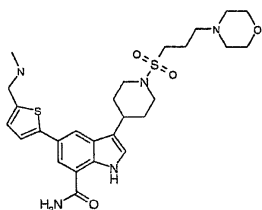
(64) 5-[5-(1-피롤리디닐메틸)-2-티에닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



메틸렌 클로라이드(5 mL) 중 5-(5-포르밀-2-티에닐)-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(8.3 mg, 0.016 mmol) 용액에 피롤리딘(0.001 mL, 0.016 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고, NaBH(OAc)₃(10.2 mg, 0.048 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 모든 용매를 증발시켰다. 잔류물을 25 mL/분으로 펌핑하여 10% B에서 80% B로 용리(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)하는 길슨(Gilson) 반-분취용 HPLC 시스템을 이용하여 정제하여, 표제 화합물(7 mg, 92%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 484.4(M+H), Rt 1.40 분.

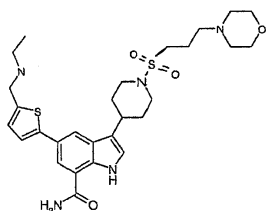
(65) 5-{5-[(메틸아미노)메틸]-2-티에닐}-3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



MeOH/CH₂Cl₂(1 mL/ 1 mL) 중 5-(5-포르밀-2-티에닐)-3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(20 mg, 0.04 mmol) 용액에 메틸 아민(0.11 mL, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시키고, NaBH₄(10.5 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 모든 용매를 증발시켰다. 잔류물을 25 mL/분으로 펌핑하여 10% B에서 80% B로 용리(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)하는 길슨 반-분취용 HPLC 시스템을 이용하여 정제하여, 표제 화합물(13.4 mg, 65%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 560.4(M+H), Rt 1.46 분.

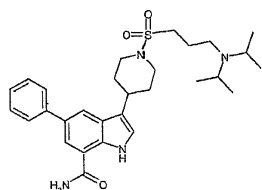
(66) 5-{5-[(에틸아미노)메틸]-2-티에닐}-3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



MeOH/ CH₂Cl₂(1 mL/ 1 mL) 중 5-(5-포르밀-2-티에닐)-3-(1-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(20 mg, 0.04 mmol) 용액에 에틸 아민(0.13 mL, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시키고, NaBH₄(10.5 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 모든 용매를 증발시켰다. 잔류물을 25 mL/분으로 펌핑하여 10% B에서 80% B로 용리(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)하는 길은 반-분취용 HPLC 시스템을 이용하여 정제하여, 표제 화합물(11 mg, 52%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 574.2, Rt 1.33 분.

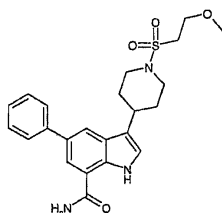
(67) 3-[1-({3-[비스(1-메틸에틸)아미노]프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 2에 기재된 아미노술포나미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(100 mg, 0.313 mmol) 및 N-(1-메틸에틸)-2-프로판아민(0.22 mL, 1.55 mmol)을 K₂CO₃(172.5 mg, 1.28 mmol)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(20.5 mg, 13%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 525.4(M+ H) Rt 1.63 분.

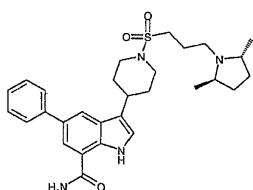
(68) 3-(1-([2-(메틸옥시)에틸]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



메탄올(0.1 mL) 중 3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(26 mg, 0.063 mmol), 0.5 M 나트륨 메톡시드의 혼합물 및 메탄올(1.0 mL)을 60℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 이후 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC(물/ CH₃CN, 0.1% TFA 10 내지 90%)로 정제하여 표제 화합물(11.0 mg, 40%)을 수득하였다.

LC/MS: 442.4 r.t: 2.05 분.

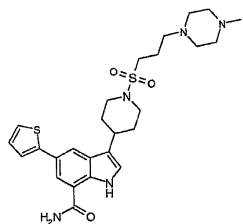
(69) 3-[1-({3-[(2R,5R)-2,5-디메틸-1-피롤리디닐]프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 2에 기재된 아미노술폰아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술폰닐]-4-피페리딘}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(100 mg, 0.313 mmol) 및 (2R,5R)-2,5-디메틸피롤리딘(449 mg, 1.56 mmol)을 K₂CO₃(886 mg, 0.63 mmol) 및 NaI(251 mg, 1.56 mmol)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(60 mg, 37%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 523.6(M+H) Rt 1.73 분.

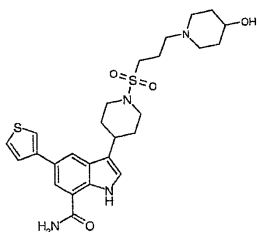
(70) 3-(1-{[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로필]술폰닐}-4-피페리딘)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 2에 기재된 아미노술폰아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술폰닐]-4-피페리딘}-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(40 mg, 0.13 mmol) 및 1-메틸피페라진(0.068 mL, 0.65 mmol)을 K₂CO₃(74 mg, 0.65 mmol)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(7.0 mg, 11%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 530.0(M+H) Rt 1.52 분.

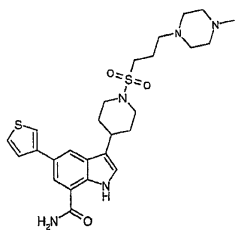
(71) 3-(1-{[3-(4-히드록시-1-피페리딘)프로필]술폰닐}-4-피페리딘)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 2에 기재된 아미노술폰아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술폰닐]-4-피페리딘}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(40 mg, 0.13 mmol) 및 4-피페리딘올(0.068 mL, 0.65 mmol)을 K₂CO₃(74 mg, 0.65 mmol)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(8.2 mg, 13%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 531.0(M+H) Rt 1.54 분.

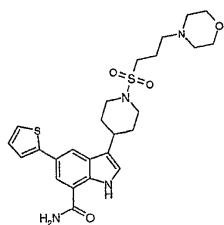
(72) 3-(1-{[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로필]술폰닐}-4-피페리딘)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 2에 기재된 아미노술폰아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-(1-[(3-클로로프로필)술폰닐]-4-피페리딘)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(40 mg, 0.13 mmol) 및 1-메틸피페라진(0.068 mL, 0.65 mmol)을 K_2CO_3 (74 mg, 0.65 mmol)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H_2O (0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH_3CN (0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(11.2 mg, 17.2%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 530.2(M+H) Rt 1.45 분.

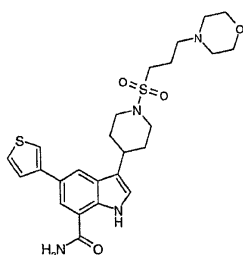
(73) 3-(1-([3-(4-모르폴리닐)프로필]술폰닐)-4-피페리딘)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 2에 기재된 아미노술폰아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-(1-[(3-클로로프로필)술폰닐]-4-피페리딘)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(40 mg, 0.13 mmol) 및 모르폴린(0.069 mL, 0.65 mmol)을 K_2CO_3 (74 mg, 0.65 mmol)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H_2O (0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH_3CN (0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(37.3 mg, 57%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 517.2(M+H) Rt 1.57 분.

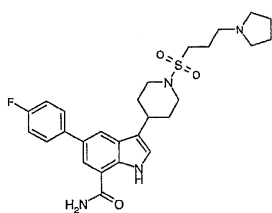
(74) 3-(1-([3-(4-모르폴리닐)프로필]술폰닐)-4-피페리딘)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 2에 기재된 아미노술폰아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-(1-[(3-클로로프로필)술폰닐]-4-피페리딘)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(40 mg, 0.13 mmol) 및 모르폴린(0.069 mL, 0.65 mmol)을 K_2CO_3 (74 mg, 0.65 mmol)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H_2O (0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH_3CN (0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(33 mg, 51%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 517.2(M+H) Rt 1.50 분.

(75) 5-(4-플루오로페닐)-3-(1-([3-(1-피페리디닐)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드

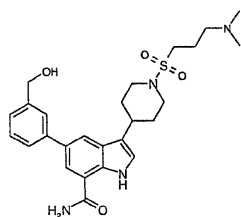


중간체 11에 대한 절차에 따라 3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드를 제조하였다. 5-(4-플루오로페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(20 mg, 0.059 mmol)를 트리에틸 아민(0.03 mL, 0.236 mmol) 및 3-클로로프로필술포닐 클로라이드(0.03 mL, 0.118 mmol)와 반응시켜 3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드를 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 이용하였다.

실시예 2에 기재된 아미노술포나미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(0.059 mmol) 및 피롤리딘(0.025 mL, 0.295 mmol)을 K_2CO_3 (37mg, 0.118 mmol) 및 NaI(Cat. 2 mg)의 존재하에 반응시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H_2O (0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH_3CN (0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(6.9 mg, 23%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 513.4(M+H) Rt 1.72 분.

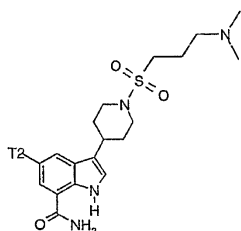
(76) 3-(1-([3-(디메틸아미노)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-[3-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드



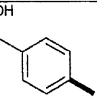
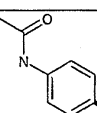
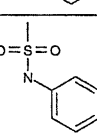
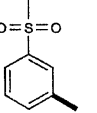
중간체 16에 기술된 일반적 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 따라서, 5-브로모-3-(1-([3-(디메틸아미노)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(150 mg, 0.32 mmol), [3-(히드록시메틸)페닐]보론산(195 mg, 1.27 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 10%) 및 탄산세슘(220 mg, 0.64 mmol)를 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 10% B에서 80% B(여기서, A = H_2O (0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH_3CN (0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 목적하는 생성물(230.0 mg, 36%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 499.6(M+H), Rt 1.45 분.

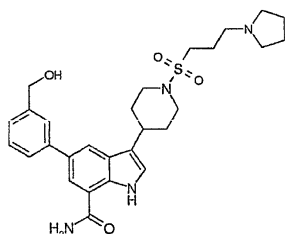
[3-(히드록시메틸)페닐]보론산을 적절한 보론산으로 대체한 것을 제외하고, 실시예 76에 기재된 일반적 절차에 따라, 하기 표 2에 열거된 화합물을 제조하였다.



[표 2]

실시예	T2	MS [M] ⁺	Rt (분)
77		499.6	1.46
78		483.2	1.74
79		526.6	1.40
80		562.2	1.42
81		459.4	1.35
82		547.4	1.38

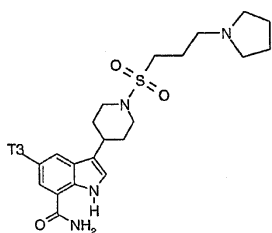
(83) 5-[3-(히드록시메틸)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



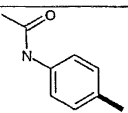
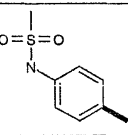
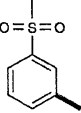
중간제 16에 대한 일반적 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 따라서, 5-브로모-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(150 mg, 0.30 mmol), [3-(히드록시메틸)페닐]보론산(188 mg, 1.20 mmol), Pd(PPh₃)₄(330 mg, 10%) 및 탄산세슘(200 mg, 0.60 mmol)를 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 목적하는 생성물(280 mg, 44%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 525.6(M+H), Rt 1.47 분.

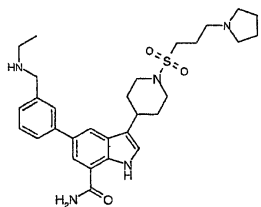
[3-(히드록시메틸)페닐]보론산을 적절한 보론산으로 대체한 것을 제외하고, 실시예 83에 기재된 일반적 절차에 따라, 하기 표 3에 열거된 화합물을 제조하였다.



[표 3]

실시예	T3	MS [M] ⁺	Rt (분)
84		509.4	1.79
85		552.6	1.48
86		588.2	1.52
87		485.4	1.29
88		573.2	1.53
89		525.0	1.47

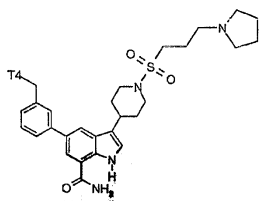
(90) 5-{3-[(에틸아미노)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



MeOH/ CH₂Cl₂(1 mL/ 1 mL) 중 5-(3-포르밀페닐)-3-(1-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(25 mg, 0.048 mmol) 용액에 THF(0.144 mL, 0.288 mmol) 중 2M 에틸 아민을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시키고, 이후 NaBH₄(12 mg, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 모든 용매를 증발시켰다. 잔류물을 25 mL/분으로 펌핑하여 10% B에서 80% B로 용리(여기서, A = H₂O (0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)하는 길슨 반-분취용 HPLC 시스템을 이용하여 정제하여, 표제 화합물(11 mg, 52%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 552.8 Rt 1.30 분.

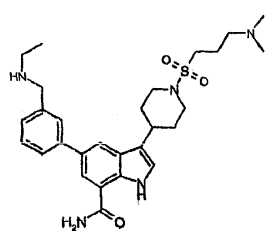
에틸 아민을 적절한 아민으로 대체한 것을 제외하고, 실시예 90에 기재된 일반적 절차에 따라, 하기 표 4에 열거된 화합물을 제조하였다.



[표 4]

실시예	T4	MS [M] ⁺	Rt (분)
91		538.4	1.36
92		566.4	1.42
93		582.6	1.41
94		592.4	1.39
95		582.6	1.44

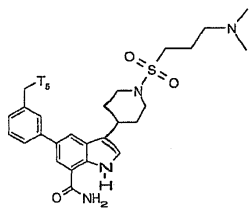
(96) 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-{3-[(에틸아미노)메틸]페닐}-1H-인돌-7-카르복사미드



MeOH/CH₂Cl₂(1 mL/ 1 mL) 중 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-포르밀페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(25 mg, 0.05 mmol) 용액에 THF(0.15 mL, 0.30 mmol) 중 2M 에틸 아민을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시키고, 이후 NaBH₄(12 mg, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 모든 용매를 증발시켰다. 잔류물을 25 mL/분으로 펌핑하여 10% B에서 80% B로 용리(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)하는 길슨 반-분취용 HPLC 시스템을 이용하여 정제하여, 표제 화합물(11 mg, 52%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 526.8, Rt 1.38 분.

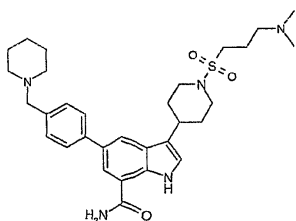
에틸 아민을 적절한 아민으로 대체한 것을 제외하고, 실시예 96에 기재된 일반적 절차에 따라, 하기 표 5에 열거된 화합물을 제조하였다.



【표 5】

실시예	T5	MS [M] ⁺	Rt (분)
97		556.4	1.31
98		566.6	1.30

(99) 3-(1-([3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐)-4-피페리디닐)-5-[4-(1-피페리디닐메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드

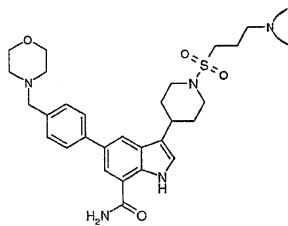


THF(60 mL) 중 3-(1-([3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐)-4-피페리디닐)-5-[4-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드(230 mg, 0.47 mmol) 용액에 MnO₂(1.3 g, 14.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 이후 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여과물을 수집하고, 감압하에 농축시켜 알데히드(150 mg, 65%)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 이용하였다.

DCM(3 mL) 중 3-(1-([3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐)-4-피페리디닐)-5-(4-포르밀페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(50 mg, 0.1 mmol) 용액에 피페리딘(8 mg, 0.1 mmol) 및 NaBH(OAc)₃(64 mg, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄(6 mL), 디클로로메탄/메탄올 1:1(6 mL), 메탄올(6 mL) 및 암모니아(6 mL x3)로 용리하여 1g scx 컬럼(인터내셔널 소르벤트 테크놀로지스(International Sorbent Technologies)) 상에 고체상 추출로써 정제하였다. 이후 합한 튜브(tube)를 증발시키고, 잔류물을 HPLC(물/ CH₃CN, 0.1% TFA 10 내지 90%)로 정제하여 표제 화합물(8 mg, 15%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 566.2(M+H), 1.34 분.

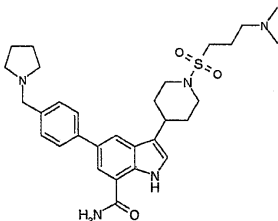
(100) 3-(1-([3-(디메틸아미노)프로필]술폰닐)-4-피페리디닐)-5-[4-(4-모르폴리닐메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 99의 일반적 절차에 따라, 3-(1-([3-(디메틸아미노)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-(4-포르밀페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(50 mg, 0.1 mmol), 모르폴린(9 mg, 0.1 mmol) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (64 mg, 0.3 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(15 mg, 30%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 568.4(M+H), 1.22 분.

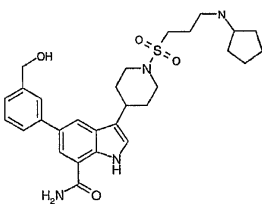
(101) 3-(1-([3-(디메틸아미노)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-[4-(1-피롤리디닐메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 99의 일반적 절차에 따라, 3-(1-([3-(디메틸아미노)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-(4-포르밀페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(50 mg, 0.1 mmol), 피롤리딘(9 mg, 0.1 mmol) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (64 mg, 0.3 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(20 mg, 20%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 552.6(M+H), 1.29 분.

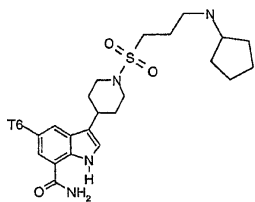
(102) 3-(1-([3-(시클로펜틸아미노)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-[3-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드



중간체 16에 대한 일반적 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 따라서, 5-브로모-3-(1-([3-(시클로펜틸아미노)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(46 mg, 0.09 mmol), [3-(히드록시메틸)페닐]보론산(55 mg, 0.36 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mg, 10%) 및 탄산세슘(117 mg, 0.36 mmol)를 마이크로파에서 150°C에서 20 분 동안 가열하여 목적하는 생성물(16.5 mg, 34%)을 수득하고, 이를 10% B에서 80% B로 용리(여기서, A = H_2O (0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH_3CN (0.1% 트리플루오로아세트산)임)하여 역상 HPLC로 정제하였다.

LC/MS: m/z 539.4(M+H), Rt 1.61 분.

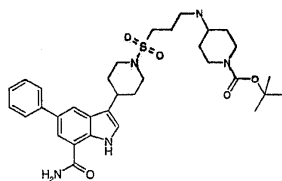
[3-(히드록시메틸)페닐]보론산을 적절한 보론산으로 대체한 것을 제외하고, 실시에 102에 기재된 일반적 절차에 따라, 하기 표 6에 열거된 화합물을 제조하였다.



[표 6]

실시예	T6	MS [M] ⁺	Rt (분)
103		523.4	1.90
104		545.4	1.88
105		543.4	1.95
106		537.2	1.97
107		551.6	1.46

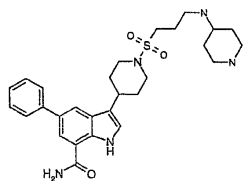
(108) 1,1-디메틸에틸 4-{{3-({4-[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]-1-피페리디닐}술포닐)프로필}아미노}-1-피페리딘카르복실레이트



실시예 2에 기재된 아미노술포아미드 형성에 대한 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(50 mg, 0.109 mmol) 및 1,1-디메틸에틸 4-아미노-1-피페리딘카르복실레이트(108.8 mg, 0.543 mmol)을 K₂CO₃(60 mg, 0.435 mmol) 및 요오드화 나트륨(2 mg)의 존재하에 반응시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(17.3 mg, 26%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 624.4(M+H) Rt 1.86 분.

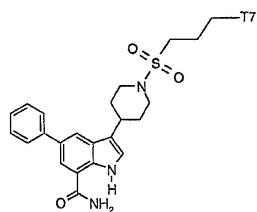
(109) 5-페닐-3-(1-{{3-(4-피페리디닐아미노)프로필}술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



MeOH(3 mL) 중 1,1-디메틸에틸 4-([3-({4-[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘일}술포닐)프로필)아미노-1-피페리딘카르복실레이트(15.4 mg, 0.025 mmol) 용액에 물(0.1mL) 중 36% HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 1 시간 동안 교반시키고, 이후 용매를 감압 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 10% B에서 80% B(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)로 용리하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(3.2 mg, 24%)을 수득하였다.

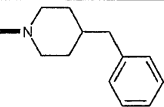
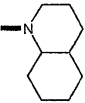
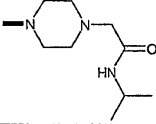
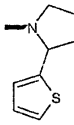
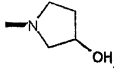
LC/MS: m/z 524.4(M+ H) Rt 1.27 분.

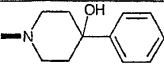
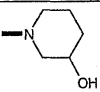
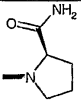
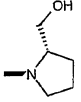
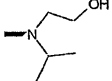
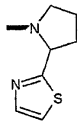
1,1-디메틸에틸 4-아미노-1-피페리딘카르복실레이트를 적절한 아민으로 대체한 것을 제외하고, 실시예 108에 기재된 일반적 절차에 따라, 하기 표 7에 열거된 화합물을 제조하였다.

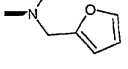
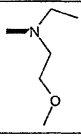
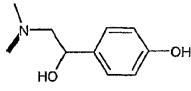
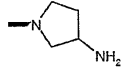


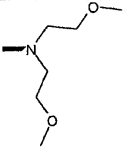
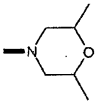
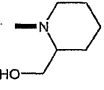
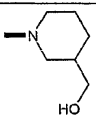
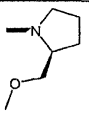
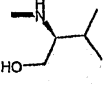
[표 7]

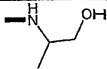
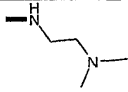
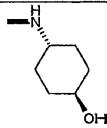
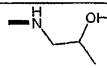
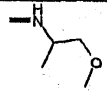
실시예	T7	MS [M] ⁺	Rt (분)
110		525.6	1.68
111		509.4	1.80
112		540.4	1.52
113		552.4	1.68
114		525.4	1.56
115		592.4	1.42

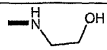
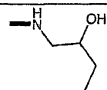
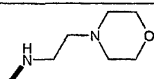
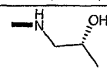
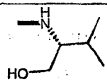
116		596.8	2.04
117		563.4	1.85
118		523.6	1.75
119		609.6	1.63
120		537.4	1.71
121		509.0	1.66
122		577.4	1.77
123		511.6	1.55

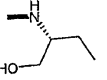
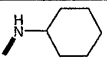
124		600.7	1.75
125		525.8	1.62
126		538.2	1.61
127		525.2	1.60
128		527.8	1.65
129		493.0	1.69
130		513.4	1.72
131		578.8	1.76

132		535.2	1.74
133		481.6	1.70
134		511.6	1.74
135		527.8	1.70
136		497.6	1.74
137		591.6	1.75
138		510.2	1.38
139		483.4	1.65

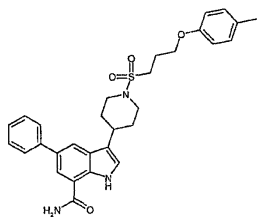
140		557.6	1.74
141		539.6	1.79
142		539.7	1.64
143		539.4	1.60
144		539.6	1.75
145		497.4	1.73
146		527.6	1.68

147		499.6	1.67
148	 1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.77 (q, 2H) 2.14 (d, 2H) 2.25 (m, 2H) 2.97 (s, 6H) 3.03 (m, 3H) 3.17 (t, 2H) 3.53 (m, 6H) 3.85 (d, 2H) 7.18 (s, 1H) 7.30 (t, 1H) 7.43 (t, 2H) 7.69 (d, 2H) 7.94 (s, 1H) 7.98 (s, 1H)		
149	 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.33 (m, 3H) 1.37(m, 2H) 1.70 (m, 2H) 1.88 (d, 3H) 2.05 (m, 6H) 2.55 (s, 1H) 3.06 (m, 6H) 3.24 (m, 2H) 3.73 (d, 2H) 4.70 (br, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.33 (t, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.48(t, 2H) 7.80 (d, 2H) 8.02 (s, 2H) 8.25 (s, 1H) 8.64 (br, 2H)		
150	 1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.26 (d, 3H) 1.83 (q, 2H) 2.22 (m, 4H) 2.87 (m, 1H) 3.10 (m, 4H) 3.22 (m, 4H) 3.88 (d, 2H) 4.02 (m, 1H) 7.22 (s, 1H) 7.32 (t, 1H) 7.46 (t, 2H) 7.71 (d, 2H) 7.95 (s, 1H) 8.01 (s, 1H)		
151	 1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.30 (d, 3H) 1.81 (q, 2H) 2.21 (m, 4H) 3.06 (m, 4H) 3.22 (m, 4H) 3.41 (t, 3H) 3.62 (m, 1H) 3.86 (d, 2H) 7.09 (s, 1H) 7.30 (t, 1H) 7.43 (t, 2H) 7.70 (d, 2H) 7.93 (s, 1H) 7.99 (s, 1H)		

152	 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.30 (t, 1H) 1.81 (q, 2H) 2.20(m, 4H) 3.05 (m, 3H) 3.25 (m, 6H) 3.82 (t, 2H) 3.88 (d, 2H) 7.14 (s, 1H) 7.35 (t, 1H) 7.46 (t, 2H) 7.72 (d, 2H) 7.84 (s, 1H) 7.88 (s, 1H)
153	 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.01 (t, 3H) 1.55 (m, 2H) 1.86 (m, 2H) 2.22 (m, 4H) 2.95 (m, 1H) 3.06 (m, 4H) 3.12 (m, 4H) 3.75 (m, 1H) 3.93 (d, 2H) 7.23 (s, 1H) 7.33 (t, 1H) 7.46 (t, 2H) 7.72 (d, 2H) 7.96 (s, 1H) 8.03 (s, 1H)
154	 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.88 (m, 2H) 2.26 (m, 4H) 3.09 (m, 6H) 3.23 (m, 4H) 3.32 (m, 2H) 3.47 (t, 2H) 4.93 (m, 7H) 7.22 (s, 1H) 7.32 (t, 1H) 7.46 (t, 2H) 7.72 (d, 2H) 7.97 (s, 1H) 8.02 (s, 1H)
155	 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.21 (d, 3H) 1.82 (m, 2H) 2.22 (m, 4H) 3.01 (m, 1H) 3.08 (m, 4H) 3.23 (m, 4H) 3.85 (d, 2H) 4.02 (m, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.29 (t, 1H) 7.44 (t, 2H) 7.69 (d, 2H) 7.94 (s, 1H) 7.98 (s, 1H)
156	 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.02 (d, 3H) 1.60 (d, 3H) 1.82 (m, 2H) 2.18 (m, 5H) 3.05 (m, 4H) 3.07 (t, 2H) 3.75 (m, 1H) 3.89 (d, 4H) 7.20 (s, 1H) 7.30 (t, 1H) 7.44 (t, 2H) 7.71 (d, 2H) 7.95 (s, 1H) 8.00 (s, 1H)

157	 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.04 (d, 3H) 1.73 (m, 2H) 1.84 (m, 2H) 2.23 (m, 4H) 3.12 (m, 4H) 3.24 (m, 4H) 3.72 (d, 1H) 3.87 (m, 3H) 7.22 (s, 1H) 7.32 (t, 1H) 7.45 (t, 2H) 7.72 (d, 2H) 7.95 (s, 1H) 8.01 (s, 1H)
158	 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.35 (m, 6H) 1.92 (m, 6H) 2.20 (m, 4H) 3.10 (m, 4H) 3.25 (m, 4H) 3.91 (d, 2H) 7.23 (s, 1H) 7.32 (t, 1H) 7.46 (t, 2H) 7.73 (d, 2H) 7.97 (s, 1H) 8.02 (s, 1H)

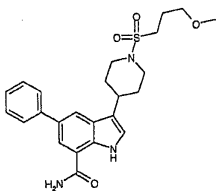
(159) 3-[1-({3-[(4-메틸페닐)옥시]프로필}술포닐)-4-피페리딘일]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



DMSO(1.0 mL) 중 3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(40 mg, 0.087 mmol) 용액에 4-메틸페놀(108 mg, 0.87 mmol), K_2CO_3 (35.0 mg, 0.35 mmol) 및 요오드화 나트륨(0.5 mg)을 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 밤새 가열하였다. 이후 반응 혼합물을 여과시키고, 역상 HPLC(물/ CH_3CN , 0.1% TFA 10 내지 90%)로 정제하여 표제 화합물(6.3 mg, 14%)을 수득하였다.

LC/MS: 532.2 r.t: 2.54 분.

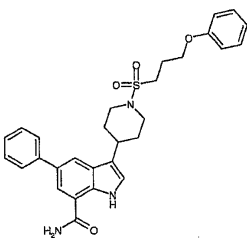
(160) 3-(1-[[3-(메틸옥시)프로필]술포닐]-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



메탄올(2 mL) 중 3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(46.0 mg, 0.1 mmol), 0.1 M NaOMe(4 ml)의 혼합물을 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC(물/ CH_3CN , 0.1% TFA 10 내지 90%)로 정제하여 표제 화합물(20.0 mg, 44%)을 수득하였다.

LC/MS: 456.2 r.t: 2.04 분.

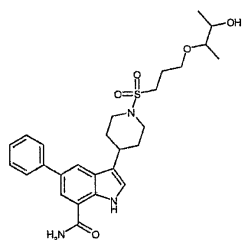
(161) 5-페닐-3-(1-[[3-(페닐옥시)프로필]술포닐]-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 159의 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(40.0 mg, 0.087 mmol), 페놀(94 mg, 0.87 mmol), K_2CO_3 (35.0 mg, 0.35 mmol) 및 요오드화 나트륨(0.5 mg)을 반응시켜 표제 화합물(4.2 mg, 9.3%)을 수득하였다.

LC/MS: 518.4 r.t: 2.45 분.

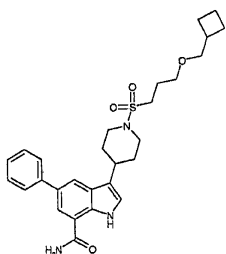
(162) 5-페닐-3-{1-[(3-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]옥시}프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 159의 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(40.0 mg, 0.087 mmol), 2,3-부탄디올(72 mg, 0.87 mmol), K_2CO_3 (35.0 mg, 0.35 mmol) 및 요오드화 나트륨(0.5 mg)을 반응시켜 표제 화합물(4.0 mg, 8.9%)을 수득하였다.

LC/MS: 514.1 r.t: 2.00 분.

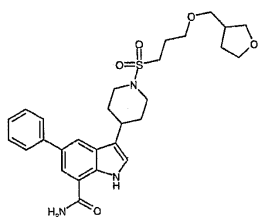
(166) 3-[1-({3-[(시클로부틸메틸)옥시]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 159의 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(40.0 mg, 0.087 mmol), 시클로부틸메탄올(86 mg, 0.87 mmol), K_2CO_3 (35.0 mg, 0.35 mmol) 및 요오드화 나트륨(0.5 mg)을 반응시켜 표제 화합물(5.6 mg, 12.6%)을 수득하였다.

LC/MS: 510.4 r.t: 2.46 분.

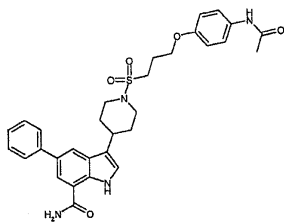
(167) 5-페닐-3-[1-({3-[(테트라히드로-3-푸라닐메틸)옥시]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 159의 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(40.0 mg, 0.087 mmol), 테트라히드로-3-푸라닐메탄올(102 mg, 0.87 mmol), K_2CO_3 (35.0 mg, 0.35 mmol) 및 요오드화 나트륨(0.5 mg)을 반응시켜 표제 화합물(7.0 mg, 15.3%)을 수득하였다.

LC/MS: 526.6 r.t: 2.14 분.

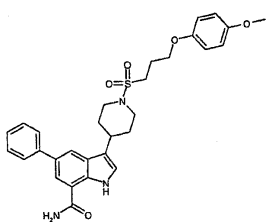
(168) 3-{1-[(3-{[4-(아세틸아미노)페닐]옥시}프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 159의 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술폰일]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(40.0 mg, 0.087 mmol), N-(4-히드록시페닐)아세트아미드(151 mg, 0.87 mmol), K_2CO_3 (35.0 mg, 0.35 mmol) 및 요오드화 나트륨(0.5 mg)을 반응시켜 표제 화합물(21.0 mg, 42%)을 수득하였다.

LC/MS: 575.4 r.t: 2.12 분.

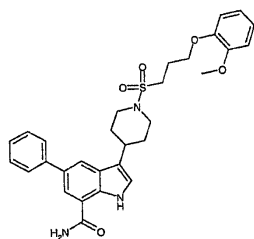
(169) 3-{1-[(3-{[4-(메틸옥시)페닐]옥시}프로필)술폰일]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 159의 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술폰일]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(40.0 mg, 0.087 mmol), 4-(메틸옥시)페놀(124 mg, 0.87 mmol), K_2CO_3 (35.0 mg, 0.35 mmol) 및 요오드화 나트륨(0.5 mg)을 반응시켜 표제 화합물(21.0 mg, 44%)을 수득하였다.

LC/MS: 548.4 r.t: 2.42 분.

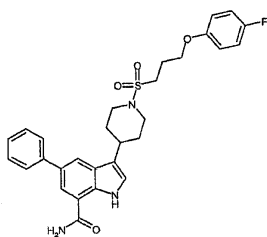
(170) 3-{1-[(3-{[2-(메틸옥시)페닐]옥시}프로필)술폰일]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 159의 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술폰일]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(40.0 mg, 0.087 mmol), 2-(메틸옥시)페놀(124 mg, 0.87 mmol), K_2CO_3 (35.0 mg, 0.35 mmol) 및 요오드화 나트륨(0.5 mg)을 반응시켜 표제 화합물(23.0 mg, 48%)을 수득하였다.

LC/MS: 548.4 r.t: 2.35 분.

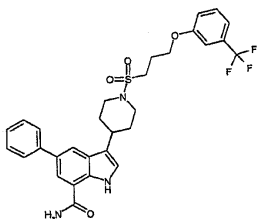
(171) 3-[1-({3-[(4-플루오로페닐)옥시]프로필}술폰일)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 159의 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술폰닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(40.0 mg, 0.087 mmol), 4-플루오로페놀(112 mg, 0.87 mmol), K_2CO_3 (35.0 mg, 0.35 mmol) 및 요오드화 나트륨(0.5 mg)을 반응시켜 표제 화합물(18.0 mg, 39%)을 수득하였다.

LC/MS: 536.2 r.t: 2.45 분.

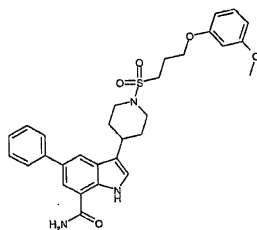
(172) 5-페닐-3-{1-[(3-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]옥시}프로필)술폰닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 159의 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술폰닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(40.0 mg, 0.087 mmol), 3-트리플루오로메틸페놀(162 mg, 0.87 mmol), K_2CO_3 (35.0 mg, 0.35 mmol) 및 요오드화 나트륨(0.5 mg)을 반응시켜 표제 화합물(25.0 mg, 49%)을 수득하였다.

LC/MS: 586.4 r.t: 2.63 분.

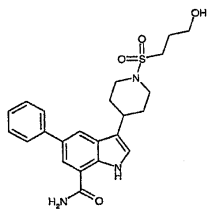
(173) 3-{1-[(3-{[3-(메틸옥시)페닐]옥시}프로필)술폰닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 159의 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술폰닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(40.0 mg, 0.087 mmol), 3-메틸옥시페놀(124 mg, 0.87 mmol), K_2CO_3 (35.0 mg, 0.35 mmol) 및 요오드화 나트륨(0.5 mg)을 반응시켜 표제 화합물(20.0 mg, 42%)을 수득하였다.

LC/MS: 548.4 r.t: 2.45 분.

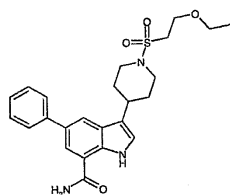
(174) 3-{1-[(3-히드록시프로필)술폰닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 159의 일반적 절차에 따라, 3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(23.0 mg, 0.050 mmol), 물(1 mL) 중 50% NaOH, 및 요오드화 나트륨(5.0 mg)을 반응시켜 표제 화합물(15.0 mg, 68%)을 수득하였다.

LC/MS: 442.4 r.t: 1.90 분.

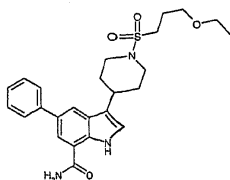
(175) 3-(1-{[2-(에틸옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



에탄올(1 mL) 중 3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(23 mg, 0.056 mmol), NaOEt(10 mg)의 혼합물을 80℃에서 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC(물/ CH₃CN, 0.1% TFA 10 내지 90%)로 정제하여 표제 화합물(15.0 mg, 59%)을 수득하였다.

LC/MS: 456.2 r.t: 2.12 분.

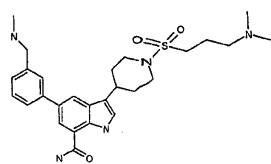
(176) 3-(1-{[3-(에틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



에탄올(1 mL) 중 3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(23 mg, 0.050 mmol), NaOEt(10 mg)의 혼합물을 80℃에서 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC(물/ CH₃CN, 0.1% TFA 10 내지 90%)로 정제하여 표제 화합물(15.0 mg, 64%)을 수득하였다.

LC/MS: 469.8 r.t: 2.14 분.

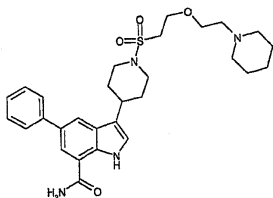
(177) 3-(1-{[3-(디메틸아미노)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-{3-[(메틸아미노)메틸]페닐}-1H-인돌-7-카르복사미드



에틸 아민을 메틸 아민(0.026 mL, 0.3 mmol)으로 대체하는 것을 제외하고, 실시예 96에 기술된 일반적 절차에 따라 목적하는 생성물 3-(1-([3-(디메틸아미노)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-{3-[(메틸아미노)메틸]페닐}-1H-인돌-7-카르복사미드(10.8 mg, 40%)를 생산하였다.

LC/MS: m/z 512.4, Rt 1.36 분.

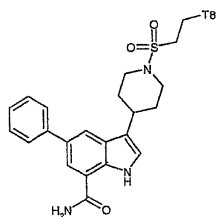
(178) 5-페닐-3-{1-[(2-{[2-(1-피페리디닐)에틸]옥시}에틸)술포닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드



DMSO(1.0 mL) 중 3-[1-(에테닐술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(21 mg, 0.05 mmol)의 혼합물에 2-(1-피페리디닐)에탄올(64.6 mg, 0.5 mmol), K_2CO_3 (35.0 mg, 0.35 mmol) 및 요오드화 나트륨(0.5 mg)을 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC(물/ CH_3CN , 0.1% TFA 10 내지 90%)로 정제하여 표제 화합물(12.0 mg, 50%)을 수득하였다.

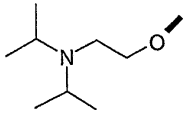
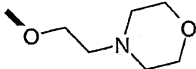
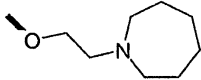
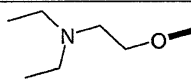
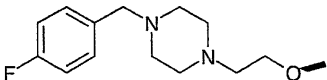
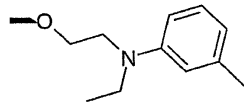
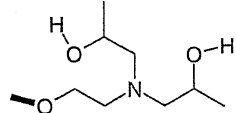
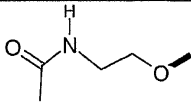
LC/MS: 539.4 r.t: 1.80 분.

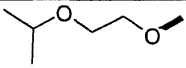
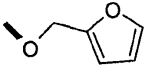
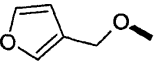
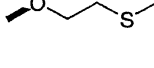
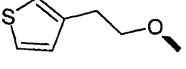
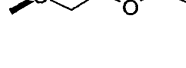
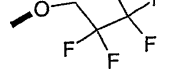
2-(1-피페리디닐)에탄올을 적절한 알콜로 대체하는 것을 제외하고, 실시예 178에 기술된 일반적 절차에 따라, 하기 표 8에 열거된 화합물을 제조하였다.

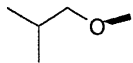
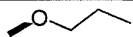
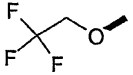
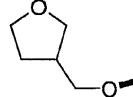
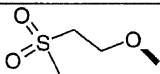
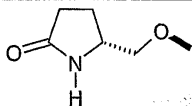
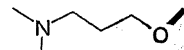
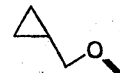


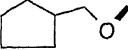
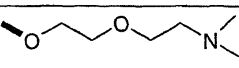
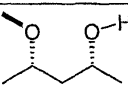
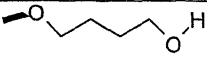
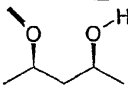
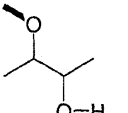
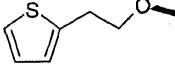
[표 8]

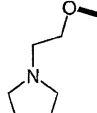
실시예	T8	MS [M] ⁺	Rt (분)
179		525.6	1.74
180		539.4	1.92

181		555.4	2.01
182		541.4	1.69
183		553.4	1.83
184		527.4	1.75
185		648.4	1.82
186		589.2	2.01
187		587.2	1.68
188		513.4	1.8

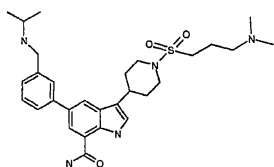
189		514.4	2.19
190		508.2	2.21
191		508.0	2.25
192		502.4	2.23
193		538.2	2.43
194		496.4	2.41
195		500.6	2.12
196		560.4	2.43

197		484.4	2.43
198		470.2	2.31
199		510.2	2.26
200		512.4	2.11
201		517.0	1.89
202		525.6	1.83
203		513.4	1.71
204		482.2	2.24

205		511.1	2.12
206		470.1	2.16
207		543.4	2.1
208		514.4	2.0
209		500.6	1.88
210		514.4	2.01
211		500.06	1.97
212		538.2	2.43

213		525.6	1.71
-----	---	-------	------

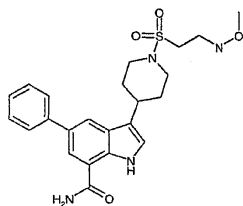
(214) 3-(1-([3-(디메틸아미노)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-(3-([(1-메틸에틸)아미노]메틸)페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



에틸 아민을 이소프로필 아민(0.15 mL, 0.3 mmol)으로 대체하는 것을 제외하고, 실시예 96에 기술된 일반적 절차에 따라 목적하는 생성물 3-(1-([3-(디메틸아미노)프로필]술포닐)-4-피페리디닐)-5-(3-([(1-메틸에틸)아미노]메틸)페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(11 mg, 43%)를 생산하였다.

LC/MS: m/z 540.2, Rt 1.34 분.

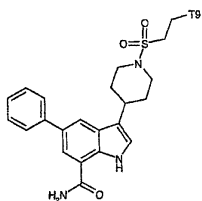
(215) 3-[1-({2-[(메틸옥시)아미노]에틸}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



DMSO(2.0 mL) 중 3-[1-(에테닐술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(41 mg, 0.1 mmol)의 혼합물에 O-메틸히드록실아민 히드로클로라이드(83.5 mg, 1.0 mmol), K_2CO_3 (70.0 mg, 0.70 mmol) 및 요오드화 나트륨(0.5 mg)을 첨가하였다. 반응 용액을 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC(물/ CH_3CN , 0.1% TFA 10 내지 90%)로 정제하여 표제 화합물(20.7 mg, 43%)을 수득하였다.

LC/MS: 457.2 r.t: 2.11 분.

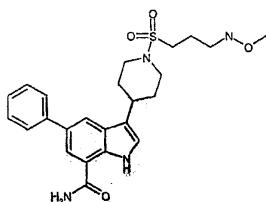
O-메틸히드록실아민 히드로클로라이드를 히드록시아민으로 대체하는 것을 제외하고, 상기 실시예에 기술된 일반적 절차에 따라 표 9에 열거된 화합물을 제조하였다.



[표 9]

실시예	T9	MS [M] ⁺	Rt (분)
216		457.2	1.92
217		471.2	2.19
218		471.2	2.27

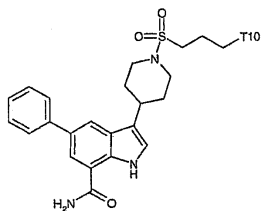
(219) 3-[1-({3-[(메틸옥시)아미노]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



DMSO(2.0 mL) 중 3-[1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(40.0 mg, 0.087 mmol)의 혼합물에 O-메틸히드록실아민 히드로클로라이드(83.5 mg, 1.0 mmol), K_2CO_3 (35.0 mg, 0.35 mmol) 및 요오드화 나트륨(0.5 mg)을 첨가하였다. 반응 용액을 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC(물/ CH_3CN , 0.1% TFA 10 내지 90%)로 정제하여 표제 화합물(20.7 mg, 43%)을 수득하였다.

LC/MS: 471.0 r.t: 1.91 분.

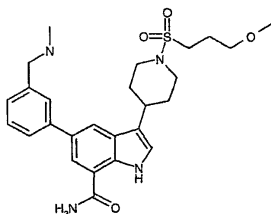
O-메틸히드록실아민 히드로클로라이드를 히드록시아민으로 대체하는 것을 제외하고, 상기 실시예에 기술된 일반적 절차에 따라 표 10에 열거된 화합물을 제조하였다.



[표 10]

실시예	T10	MS [M] ⁺	Rt (분)
220		471.4	1.95
221		485.2	2.36
222		485.2	1.94

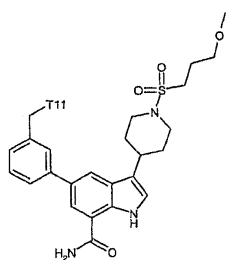
(223) 5-(3-[(메틸아미노)메틸]페닐)-3-(1-[[3-(메틸옥시)프로필]술폰일]-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



MeOH/ CH₂Cl₂(1 mL/ 1 mL) 중 5-(3-포르밀페닐)-3-(1-[[3-(메틸옥시)프로필]술폰일]-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(25 mg, 0.055 mmol) 용액에 메틸 아민(0.15 mL, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시키고, 이후 NaBH₄(13.2 mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 모든 용매를 증발시켰다. 잔류물을 25 mL/분으로 펌핑하여 10% B에서 80% B로 용리(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)하는 길슨 반-분취용 HPLC 시스템을 이용하여 정제하여, 표제 화합물(9.0 mg, 36%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 499.8(M+ H), Rt 1.66 분.

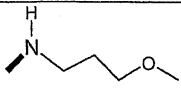
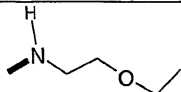
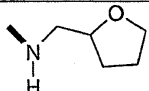
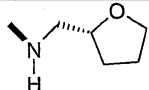
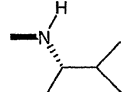
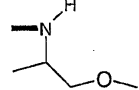
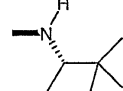
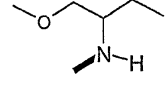
메틸아민을 적절한 아민으로 대체하는 것을 제외하고, 상기 실시예에 기술된 일반적 절차에 따라 표 11에 열거된 화합물을 제조하였다.

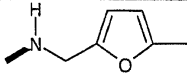
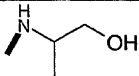
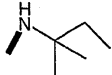
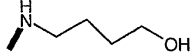
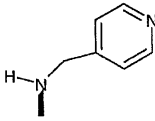
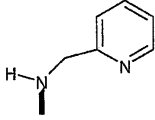
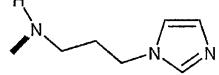
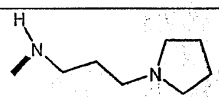


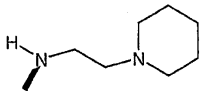
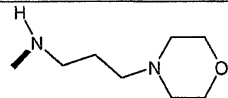
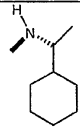
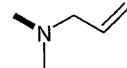
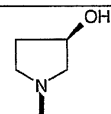
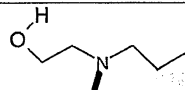
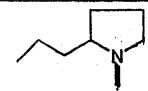
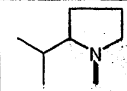
[표 11]

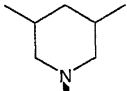
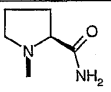
실시예	T11	MS [M] ⁺	Rt (분)
224		513.6	1.55

225		527.6	1.61
226		527.6	1.60
227		543.4	1.62
228		543.4	1.55
229		539.4	1.80
230		544.3	1.53
231		556.4	1.75
232		556.4	1.73

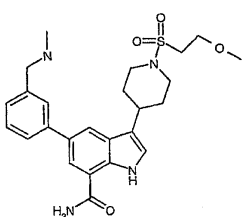
233		558.3	1.55
234		558.4	1.64
235		570.5	1.55
236		570.4	1.54
237		556.4	1.67
238		557.4	1.69
239		569.4	1.8
240		571.2	1.79

241		579.6	1.82
242		543.4	1.67
243		555.4	1.74
244		557.4	1.56
245		576.4	1.76
246		576.4	1.77
247		593.4	1.28
248		596.4	1.41

249		596.4	1.29
250		612.4	1.62
251		595.4	2.04
252		539.4	1.64
253		555.4	1.50
254		571.4	1.60
255		581.8	1.77
256		581.8	1.76

257		581.6	1.75
258		580.6	1.53
259		541.2	1.49

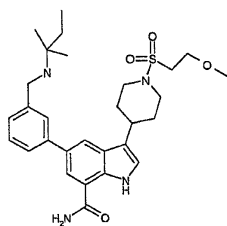
(260) 5-{3-[(메틸아미노)메틸]페닐}-3-(1-{[2-(메틸옥시)에틸]술포닐}-4-피페리딘)-1H-인돌-7-카르복사미드



MeOH/ CH₂Cl₂(1 mL/ 1 mL) 중 5-(3-포르밀페닐)-3-(1-{[2-(메틸옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(25 mg, 0.053 mmol) 용액에 메틸 아민(0.15 mL, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시키고, 이후 NaBH₄(13.2 mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 모든 용매를 증발시켰다. 잔류물을 25 mL/분으로 펌핑하여 10% B에서 80% B로 용리(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)하는 길슨 반-분취용 HPLC 시스템을 이용하여 정제하여, 표제 화합물(10.0 mg, 39%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 485.2(M+H), Rt 1.42 분.

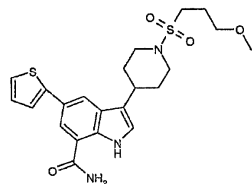
(261) 5-(3-{[1,1-디메틸프로필]아미노}페닐)-3-(1-{[2-(메틸옥시)에틸]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



메틸아민을 (1,1-디메틸프로필)아민으로 대체하는 것을 제외하고, 실시예 260에 기술된 일반적 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다(12.0 mg, 42%).

LC/MS: m/z 514.4(M+H), Rt 1.61 분.

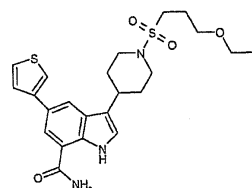
(262) 3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



3-(1-{[3-클로로프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(35 mg, 0.075 mmol)를 메탄올(4 mL) 및 DMSO(0.5 mL)의 혼합물 중에서 나트륨 메톡시드(메탄올 중 0.5 M, 1.0 mL, 0.488 mmol)와 환류하에 16 시간 동안 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 10% B에서 70% B로 용리(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(15 mg, 43%)을 수득하였다.

LCMS: 462.2(M+H), Rt 2.04 분.

(263) 3-(1-{[3-(에틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드

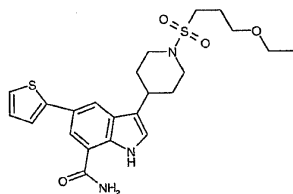


3-(1-{[3-클로로프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(60 mg, 0.129 mmol)를 에탄올(5 mL) 및 DMSO(0.2 mL)의 혼합물 중에서 나트륨 에톡시드(에탄올 중 0.5 M, 0.5 mL, 0.25 mmol)와 환류하에 16

시간 동안 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 10% B에서 70% B로 용리(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(10 mg, 17%)을 수득하였다.

LCMS: 476.6(M+H), Rt 2.10 분.

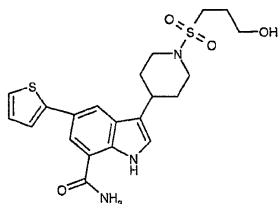
(264) 3-(1-[[3-(에틸옥시)프로필]술포닐]-4-피페리딘)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리딘}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(80 mg, 0.172 mmol)를 에탄올(6 ml) 및 DMSO(0.2 mL)의 혼합물 중에서 나트륨 에톡사이드(에탄올 중 0.5 M, 0.7 mL, 0.344 mmol)와 환류하에 16 시간 동안 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 10% B에서 70% B로 용리(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(20 mg, 25%)을 수득하였다.

LCMS: 476.6(M+H), Rt 2.10 분.

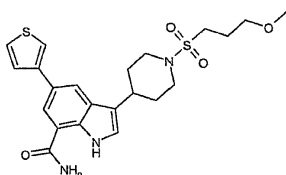
(265) 3-(1-[[3-히드록시프로필]술포닐]-4-피페리딘)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리딘}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(50 mg, 0.107 mmol)를 6N 나트륨 히드록사이드(1.3 mL) 및 DMSO(0.7 ml)의 혼합물 중에서 촉매적 양의 요오드화 나트륨(1.6 mg, 0.107 mmol)과 환류하에 16 시간 동안 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 10% B에서 70% B로 용리(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(12 mg, 25%)을 수득하였다.

LCMS: 448.6(M+H), Rt 1.90 분.

(266) 3-(1-[[3-(메틸옥시)프로필]술포닐]-4-피페리딘)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드

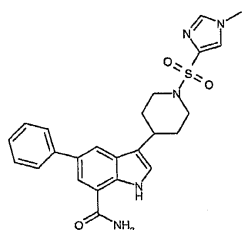


3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리딘}-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(165 mg, 0.355 mmol)를 메탄올(5 ml) 및 DMSO(0.4 mL)의 혼합물 중에서 나트륨 메톡사이드(메탄올 중 0.5 M, 1.5 mL, 0.710 mmol)와 환류하에

16 시간 동안 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 10% B에서 70% B로 용리(여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)임)하여 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(25 mg, 15%)을 수득하였다.

LCMS: 462.2(M+H), Rt 2.03 분.

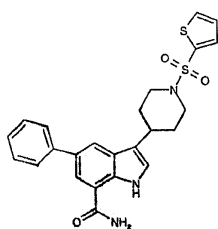
(267) 3-{1-[(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



0℃에서, 메틸렌 클로라이드(5 mL) 중 5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(40 mg, 0.12 mmol)에 1-메틸-1H-이미다졸-4-술포닐 클로라이드(27.1 mg, 0.14 mmol) 및 tri에틸아민(0.07 mL, 0.50 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반시켰다. 이후 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에 분배시키고, 수층을 메틸렌 클로라이드(25 mLx2)로 추출하고, 합한 유기상을 Mg₂SO₄로 건조시키고, 감압으로 농축시키고, 길슨 HPLC(역상, CH₃CN/물, 0.1% TFA, 10/90, v/v로 용리, 15 분에 걸쳐)로 정제하여 표제 화합물(22.5 mg, 39%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z, 463.4(M+H), 1.72 분.

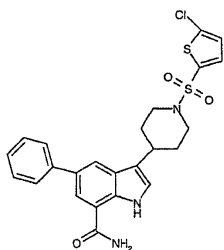
(268) 5-페닐-3-[1-(2-티에닐술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 267의 일반적 절차에 따라, 5-(페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(40 mg, 0.12 mmol), 2-티오펜술포닐 클로라이드(23 mg, 0.13 mmol) 및 tri에틸아민(0.07 mL, 0.5 mmol)을 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 길슨 HPLC(CH₃CN/물, 0.1% TFA)로 정제하였다(30 mg, 52 %).

LC/MS: m/z 466.2(M+H), 2.23 분.

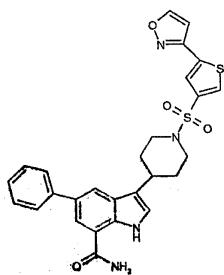
(269) 3-{1-[(5-클로로-2-티에닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 267의 일반적 절차에 따라, 5-(페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(13 mg, 0.04 mmol), 5-메틸-2-티오펜술포닐 클로라이드(13.2 mg, 0.048 mmol) 및 tri에틸아민(0.02 mL, 0.16 mmol)을 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 길슨 HPLC(CH₃CN/물, 0.1% TFA)로 정제하였다(6.1 mg, 30%).

LC/MS: m/z 500.4(M+H), 2.62 분.

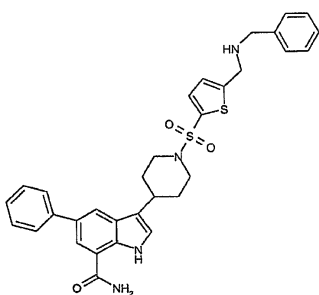
(270) 3-(1-([5-(3-이속사졸릴)-3-티에닐]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 267의 일반적 절차에 따라, 5-(페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(32 mg, 0.1 mmol), 5-(3-이속사졸릴)-3-티오펜술포닐 클로라이드(37.5 mg, 0.15 mmol) 및 트리에틸아민(0.06 mL, 0.3 mmol)을 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 길슨 HPLC(CH₃CN/물, 0.1% TFA)로 정제하였다(11.7 mg, 22%).

LC/MS: m/z 533.4(M+H), 2.59 분.

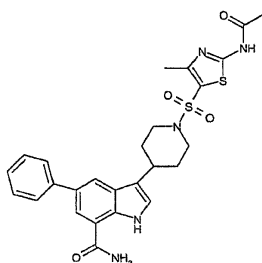
(271) 5-페닐-3-{1-[(5-{[(페닐메틸)아미노]메틸}-2-티에닐]술포닐)-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 267의 일반적 절차에 따라, 5-(페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(32 mg, 0.1 mmol), 5-{[(페닐메틸)아미노]메틸}-2-티오펜술포닐 클로라이드(45.3 mg, 0.15 mmol) 및 트리에틸아민(0.06 mL, 0.3 mmol)을 반응시켜 목적하는 생성물 생성하고, 이를 길슨 HPLC(CH₃CN/물, 0.1% TFA)로 정제하였다(20 mg, 34%).

LC/MS: m/z 599.2(M+H), 2.48 분.

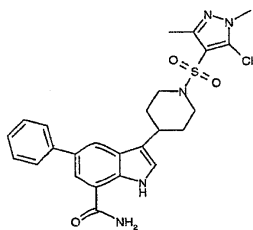
(272) 3-(1-([2-(아세틸아미노)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 267의 일반적 절차에 따라, 5-(페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(32 mg, 0.1 mmol), 2-(아세틸아미노)-4-메틸-1,3-티아졸-5-술포닐 클로라이드(38.2 mg, 0.15 mmol) 및 트리에틸아민(0.06 mL, 0.3 mmol)을 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 길슨 HPLC(CH₃CN/물, 0.1% TFA)로 정제하였다(4.0 mg, 7.5%).

LC/MS: m/z 538.2(M+H), 1.96 분.

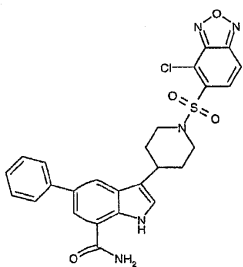
(273) 3-{1-[(5-클로로-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 267의 일반적 절차에 따라, 5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(32 mg, 0.1 mmol), 5-클로로-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-술포닐 클로라이드(34.5 mg, 0.15 mmol) 및 트리에틸아민(0.06 mL, 0.3 mmol)을 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 걸스 HPLC(CH₃CN/물, 0.1% TFA)로 정제하였다(22 mg, 43%).

LC/MS: m/z 511.6, 2.12 분.

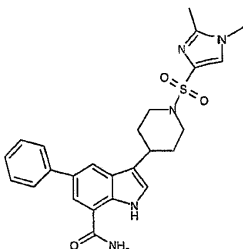
(274) 3-{1-[(4-클로로-2,1,3-벤조사디아졸-5-일)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 267의 일반적 절차에 따라, 5-페닐-3-(1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(32 mg, 0.1 mmol), 4-클로로-2,1,3-벤조사디아졸-5-술포닐 클로라이드(38 mg, 0.15 mmol) 및 트리에틸아민(0.06 mL, 0.3 mmol)을 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 걸스 HPLC(CH₃CN/물, 0.1% TFA)로 정제하였다(8.0 mg, 15%).

LC/MS: m/z 536.0(M+H), 2.44 분.

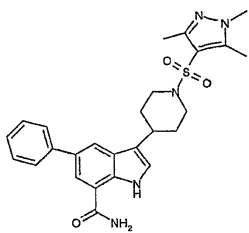
(275) 3-{1-[(1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-일)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 267의 일반적 절차에 따라, 5-페닐-3-(1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(32 mg, 0.1 mmol), 1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-술포닐 클로라이드(22.8 mg, 0.15 mmol) 및 트리에틸아민(0.06 mL, 0.3 mmol)을 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 걸스 HPLC(CH₃CN/물, 0.1% TFA)로 정제하였다(11 mg, 23%).

LC/MS: m/z 478.2(M+H), 1.99 분.

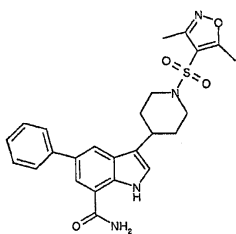
(276) 5-페닐-3-{1-[(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 267의 일반적 절차에 따라, 5-페닐-3-(1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(32 mg, 0.1 mmol), 1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-술포닐 클로라이드(24.4 mg, 0.15 mmol) 및 tri에틸아민(0.06 mL, 0.3 mmol)을 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 길슨 HPLC(CH₃CN/물, 0.1% TFA)로 정제하였다(9 mg, 18 %).

LC/MS: m/z 492.0(M+H), 2.26 분.

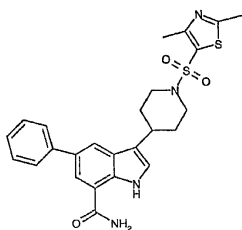
(277) 3-{1-[(3,5-디메틸-4-이속사졸릴)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 267의 일반적 절차에 따라, 5-페닐-3-(1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(32 mg, 0.1 mmol), 3,5-디메틸-4-이속사졸술포닐 클로라이드(22.9 mg, 0.15 mmol) 및 tri에틸아민(0.06 mL, 0.3 mmol)을 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 길슨 HPLC(CH₃CN/물, 0.1% TFA)로 정제하였다(11 mg, 23 %).

LC/MS: m/z 479.4(M+H), 2.32 분.

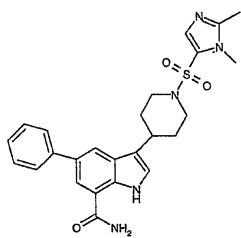
(278) 3-{1-[(2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-일)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 267의 일반적 절차에 따라, 5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(32 mg, 0.1 mmol), 2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-술포닐 클로라이드(24.8 mg, 0.15 mmol) 및 tri에틸아민(0.06 mL, 0.3 mmol)을 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 길슨 HPLC(CH₃CN/물, 0.1% TFA)로 정제하였다(12.7 mg, 26 %).

LC/MS: m/z 495.4(M+H), 2.31 분.

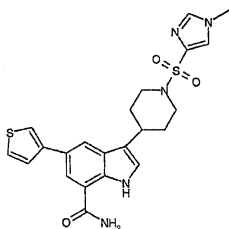
(279) 3-{1-[(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 267의 일반적 절차에 따라, 5-(페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(72 mg, 0.22 mmol), 1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-술포닐 클로라이드(64.2 mg, 0.33 mmol) 및 트리에틸아민(0.13 mL, 0.66 mmol)을 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 길슨 HPLC(CH₃CN/물, 0.1% TFA)로 정제하였다(48.3 mg, 45%).

LC/MS: m/z 478.0(M+H), 1.65 분.

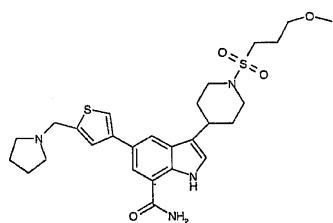
(280) 3-{1-[(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 267의 일반적 절차에 따라, 3-(4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(40 mg, 0.12 mmol), 1-메틸-1H-이미다졸-4-술포닐 클로라이드(29.7 mg, 0.18 mmol) 및 트리에틸아민(0.05 mL, 0.36 mmol)을 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 길슨 HPLC(CH₃CN/물, 0.1% TFA)로 정제하였다(20 mg, 34 %).

LC/MS: m/z 470.4(M+H), 1.76 분.

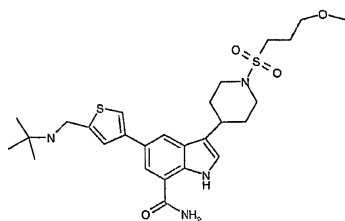
(281) 3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-5-[5-(1-피롤리디닐메틸)-3-티에닐]-1H-인돌-7-카르복사미드



디클로로메탄(1.25 mL) 및 메탄올(0.5 mL)의 혼합물 중 5-(5-포르밀-3-티에닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(40 mg, 0.08 mmol)에 피롤리딘(0.07 mL, 0.8 mmol) 및 2 방울의 아세트산을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반되는 후, NaBH₄(30.26 mg, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 모든 용매를 증발시키고, 길슨 HPLC(CH₃CN/물, 0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물(6.5 mg, 15 %)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 545.2(M+H), 1.65 분.

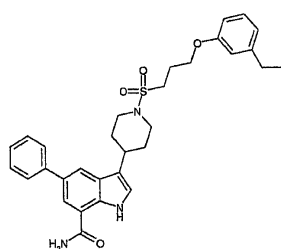
(282) 5-(5-{[(1,1-디메틸에틸)아미노]메틸}-3-티에닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 281의 일반적 절차에 따라, 5-(5-포르밀-3-티에닐)-3-(1-{[3-(메틸옥시)프로필]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드(40 mg, 0.08 mmol), (1,1-디메틸에틸)아민(70 mg, 0.8 mmol) 및 NaBH₄(30.26 mg, 0.8 mmol)를 반응시켜 목적하는 생성물을 생성하고, 이를 길슨 HPLC(CH₃CN/물, 0.1% TFA)로 정제하였다(8.4 mg, 19%).

LC/MS: m/z 561.2(M+H), 1.65 분.

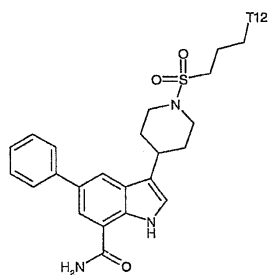
(283) 3-[1-({3-[(3-에틸페닐)옥시]프로필}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



DMSO(1.0 mL) 중 3-{1-[(3-클로로프로필)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드(23.0 mg, 0.05 mmol) 용액에 3-에틸페놀(122.0 mg, 0.5 mmol), K₂CO₃(35.0 mg, 0.25 mmol) 및 요오드화 나트륨(1.0 mg)을 첨가하였다. 반응 용액을 80℃에서 밤새 가열하였다. 이후 반응 혼합물을 여과시키고, 역상 HPLC(물/ CH₃CN, 0.1% TFA 10 내지 90%)로 정제하여 표제 화합물(5 mg, 18%)을 수득하였다.

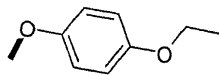
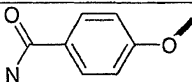
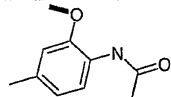
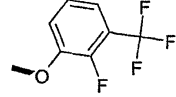
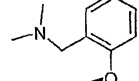
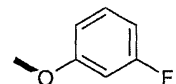
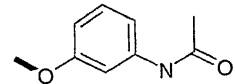
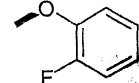
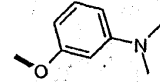
LC/MS: 546.1 r.t: 2.76 분.

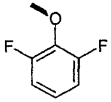
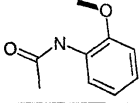
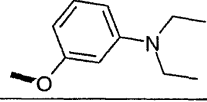
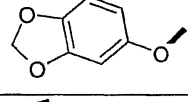
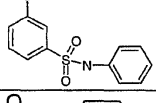
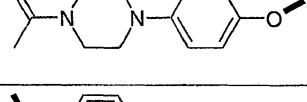
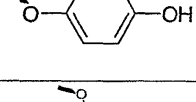
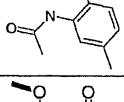
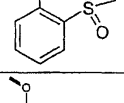
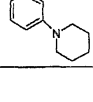
3-에틸페놀을 적절한 알콜로 대체하는 것을 제외하고, 상기 실시예에 기술된 일반적 절차에 따라 표 12에 열거된 화합물을 제조하였다.

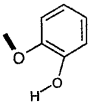
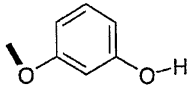
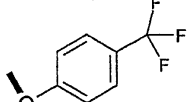


[표 12]

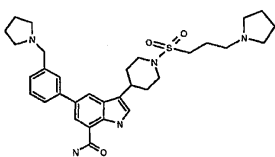
실시예	T12	MS [M] ⁺	Rt (분)
284		532.3	2.54

285		562.1	2.49
286		561.3	2.02
287		589.1	2.34
288		566.3	2.42
289		604.1	2.56
290		575.1	1.88
291		536.0	2.48
292		575.4	2.21
293		536.0	2.39
294		561.1	1.82

295		554.2	2.45
296		575.1	2.18
297		589.1	1.89
298		562.0	2.42
299		673.2	2.26
300		644.2	2.04
301		534.0	2.13
302		589.1	2.30
303		596.4	2.22
304		601.1	1.87

305		534.3	2.30
306		534.4	2.18
307		586.1	2.57

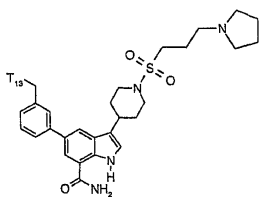
(308) 5-[3-(1-피롤리딘닐메틸)페닐]-3-(1-{[3-(1-피롤리딘닐)프로필]술포닐}-4-피페리딘)-1H-인돌-7-카르복사미드



DCM/MeOH(1.0 ml/1.0 ml) 중 5-(3-포르밀페닐)-3-(1-([3-(1-피롤리딘)프로필]술폰)-4-피페리딘)-1H-인돌-7-카르복사미드(45.0 mg/ 0.086 mmol) 용액에 피롤리딘(0.043 mL, 0.517 mmol) 및 1 방울의 AcOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시키고, 이후 NaBH₄(17.0 mg, 0.086 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반시키고 농축시키고, 1.5 ml의 DMSO에 재용해시켰다. 잔류물을 25 mL/분으로 펌핑하여 10% B에서 80% B (여기서, A = H₂O(0.1% 트리플루오로아세트산)이고, B = CH₃CN(0.1% 트리플루오로아세트산)로 용리하는 길슨 반-분 취용 HPLC 시스템을 이용하여 정제하여, 표제 화합물(4 mg, 8%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 578.6 Rt 1.40 분.

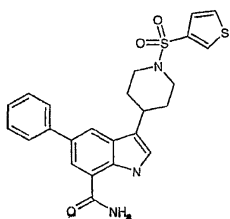
피롤리딘을 적절한 아민으로 대체하는 것을 제외하고, 실시예 308에 기술된 일반적 절차에 따라 표 13에 열거된 화합물을 제조하였다.



[표 13]

실시예	T13	MS [M] ⁺	Rt (분)
309		594.4	1.35
310		592.4	1.32

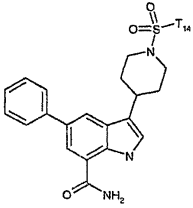
(311) 5-페닐-3-[1-(3-티오펜술폰)피페리딘-4-일]-1H-인돌-7-카르복사미드



CHCl₃(1.0 ml) 중 5-페닐-3-(4-피페리딘)-1H-인돌-7-카르복사미드(31 mg/ 0.067 mmol) 용액에 디이소프로필 에틸아민(3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 -10℃로 냉각시키고, 이후 3-티오펜술폰 클로라이드에 첨가하였다. 용액을 1.5 시간 동안 휘저었다. 아미노프로필 카트리지(500 mg)를 이용한 고체상 추출(SPE) 및 CHCl₃로 용리에 이어 에틸 아세테이트로 용리하여, 표제 화합물(19 mg, 61%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 465 Rt 2.29 분.

3-티오펜술폰 클로라이드를 적절한 술폰 클로라이드로 대체하는 것을 제외하고, 실시예 311에 기술된 일반적 절차에 따라 표 14에 열거된 화합물을 제조하였다.



[표 14]

실시예	T14	MS [MH] ⁺	Rt (분)
312		480	2.43
313		480	2.45
314		515	2.54
315		520	2.28
316		521	2.47

<생물학적 데이터>

IKK2 분석

재조합 인간 IKK β (1-737 잔기)를 C-말단 GST-태깅(tagging)한 융합 단백질로서 바큘로바이러스(baculovirus)에 발현시키고, 그 활성을 시간 분해 형광 공명 에너지 전달(time-resolved fluorescence resonance energy transfer: TR-FRET) 분석을 이용하여 평가하였다. 간략히, 분석 완충액(50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT 및 0.01% w/v BSA와 함께 1 mM CHAPS pH 7.4)에 희석시킨 IKK2(최종 5 nM)를 여러가지 농도의 화합물 또는 DMSO 비히클(최종 3%)를 함유한 웰에 첨가하였다. 반응은 총 부피 30 μ l로, GST-lkBa 기질(최종 25 nM)/ATP(최종 1 μ M)를 첨가함으로써 시작되었다. 반응물을 30 분 동안 실온에서 인큐베이션하고, 이후 15 μ l의 50 mM EDTA를 첨가함으로써 종결시켰다. W-1024 유로피움 킬레이트(europium chelate)(Wallac OY, Turku, Finland)로 표지한 항-포스포세린-lkBa-32/36 단 일클론 항체 12C2(Cell Signalling Technology, Beverly Massachusetts, USA) 및 APC-표지된 항-GST 항체 (Prozyme, San Leandro, California, USA)를 함유한 완충액(100 mM HEPES pH 7.4, 150 mM NaCl 및 0.1% w/v BSA) 중 검출시약(15 μ l)을 첨가하고, 반응물을 60 분 동안 실온에서 더 인큐베이션하였다. GST-lkBa의 인산화 정도는 팩커드 디스커버리 플레이트 리더(Packard Discovery plate reader(Perkin-Elmer Life Sciences, Pangbourne, UK))를 이용하여, 기준 유로피움 620 nm 신호에 대한 특정한 665 nm 에너지 전달 신호의 비율로서 측정하였다.

결과

실시에 1 내지 36, 38, 40 내지 108, 110 내지 173, 175 내지 183, 185 내지 198, 200, 202 내지 204, 206 내지 210, 213 내지 247, 259 내지 258, 262 내지 280, 284 내지 289, 291 내지 306, 및 308 내지 316의 화합물을 IKK2에 대한 활성에 대해 시험하였고, IKK2의 저해제임을 발견하였다. 이들 실시예는 5.0 이상의 pIC_{50} 을 가졌다. 또한 실시예 249를 IKK2에 대한 활성에 대해 시험하였고, 4.6 미만의 pIC_{50} 을 가지는 것을 발견하였다.

단핵구 분석

인간 단핵구에 의해 자극된 사이토카인 생산에 대한 IKK- β 억제제의 효과를 다음과 같이 평가하였다. 피콜 구배(Ficoll gradient)에 의해 헤파린 첨가한 전혈로부터 단핵구를 분리시키고, 이어 MACS 자기 세포 분리 비드(magnetic cell separation beads)를 통해 CD14+ 세포를 정제시켰다. 이후 분리된 단핵구를 96-웰 배양 플레이트에 RPMI 1640 10% FBS(JRH Biosciences, Lenexa KS) 중 1×10^6 세포/mL에서 2 시간 동안 부착시켜, 단핵구 집단을 더 풍부하게 하였다. 이후 배지를 제거하고, 세포를 RPMI 1640로 1회 세척하고, 0.125 mL RPMI 1640 10% FBS를 웰에 첨가하였다. 시험 화합물을 0.1% DMSO의 최종 비히클 농도로 자극하기에 30 분 앞서, 웰에 첨가하였다. 단핵구를 200 ng/mL 엔도톡신 (LPS; E. coli serotype 026:B6)(Sigma, St. Louis, MO.)의 첨가로 활성화시키고, 37°C에서 24 시간 동안 인큐베이션하였다. TNF- α 에 대해 세포가 없는 상청액을 파밍겐 매치 페어 Abs(Pharmlingen matched pair Abs)를 이용하여 ELISA에 의해 분석하였다. 세포의 생육성을 10% 트립판 블루 배제(exclusion)로 결정하였다.

결과

실시에 1 내지 26, 28 내지 76, 80, 81, 83 내지 94, 96 내지 116, 118, 119, 122 내지 151, 153 내지 165, 167 내지 183, 186 내지 196, 198, 200, 202 내지 204, 206 내지 209, 213 내지 226, 228 내지 258, 262 내지 265, 267 내지 280, 283, 286, 290, 306 내지 308, 310 내지 312, 및 314 내지 316의 화합물을 모두 단핵구 분석 시험하였다. 실시예 1 내지 26, 28 내지 37, 39 내지 47, 49 내지 55, 57 내지 76, 81, 83 내지 85, 91, 92, 94, 96, 103, 105, 106, 108, 109, 110 내지 116, 118, 119, 122 내지 130, 132 내지 151, 153 내지 158, 160, 164, 165, 174 내지 176, 178 내지 183, 187 내지 192, 194, 195, 200, 202 내지 204, 206 내지 209, 213 내지 226, 228 내지 246, 251 내지 256, 262 내지 265, 267 내지 268, 271 내지 280, 290, 310 내지 312, 및 314 내지 316는 10 μ m 미만의 IC50을 가졌다.